

(案)

動物用医薬品評価書

エリスロマイシン

2012年11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	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	4
○ 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	8
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）	8
(1) 薬物動態試験（ラット）	8
(2) 薬物動態試験（イヌ）	9
(3) 薬物動態試験（牛）	9
(4) 薬物動態試験（魚類）	10
(5) 薬物動態試験（ヒト）	10
(6) 薬物動態試験（代謝物等）	11
2. 残留試験	12
(1) 残留試験（牛）	12
(2) 残留試験（豚）	14
(3) 残留試験（羊）	14
(4) 残留試験（鶏）	15
(5) 残留試験（七面鳥）	17
(6) 残留試験（魚類）	17
3. 遺伝毒性試験	18
4. 急性毒性試験	19
5. 亜急性毒性試験	19
(1) 14日間亜急性毒性試験（マウス）	19
(2) 13週間亜急性毒性試験（マウス）	20
(3) 14日間亜急性毒性試験（ラット）	20
(4) 6週間亜急性毒性試験（ラット）	20
(5) 13週間亜急性毒性試験（ラット①）	21

(6) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット②)	21
(7) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット①)	21
(8) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット②)	21
(9) 31 日間亜急性毒性試験 (ウサギ)	22
(10) 10 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	22
(11) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	22
(12) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ①)	22
(13) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ②)	22
(14) 64 日間亜急性毒性試験 (サル)	23
6. 慢性毒性及び発がん性試験	23
(1) 68 週間慢性毒性試験 (ラット)	23
(2) 2 年間発がん性試験 (マウス)	23
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)	23
(4) 2 年間発がん性試験 (マウス及びラット)	24
(5) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(6) 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ)	25
7. 生殖発生毒性試験	25
(1) 多世代生殖発生毒性試験 (ラット)	25
(2) 生殖毒性試験 (ラット)	25
(3) 発生毒性試験 (マウス)	25
(4) <i>in vitro</i> 精子試験	26
(5) 受胎能試験 (ラット)〈参考データ〉	26
8. 免疫反応試験 (マウス)	26
9. 微生物学的影響に関する試験	26
(1) 臨床分離菌に対する MIC① (ヒト由来)	26
(2) 臨床分離菌に対する MIC② (ヒト由来)	27
(3) 臨床分離菌に対する MIC③ (ヒト由来)	28
(4) <i>Bifidobacterium</i> sp.のエリスロマイシン感受性	28
(5) マウスを用いた試験	29
(6) ヒトの経口投与試験	29
10. ヒトにおける知見	29
(1) 免疫反応	29
(2) 胃腸への影響	30
(3) 肝毒性	30
(4) 聴神経障害	30
(5) 催奇形性	30
III 食品健康影響評価	31
1. 国際機関における評価	31
(1) JECFA における評価	31

(2) EMEA における評価	32
2. 毒性学的 ADI について	32
3. 微生物学的 ADI について	32
4. ADI の設定について	33
・表 8 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	34
・別紙：検査値等略称	37
・参照	38

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2007年 2月 6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（厚生労働省発食安第0205007号）、関係資料の接受
2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 12月 20日 第50回肥料・飼料等専門調査会
2012年 11月 26日 第445回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

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 洌子
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〉

(2011年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 津田 修治
今井 俊夫 戸塚 恭一
江馬 眞 細川 正清
桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 元井 菫子
高木 篤也 吉田 敏則

(2011年10月1日から)

唐木 英明 (座長) *
津田 修治 (座長代理) *
青木 宙 舘田 一博
秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 山中 典子
桑形 麻樹子 吉田 敏則
下位 香代子
高橋 和彦

* : 2011年11月2日から

要 約

マクロライド系の抗生物質であるエリスロマイシン (CAS No.114-07-8) について、各種評価書 (JECFA 評価書、EMEA 評価書) 等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験 (ラット、イヌ、牛、魚類及びヒト)、残留試験 (牛、豚、羊、鶏、七面鳥及び魚類)、遺伝毒性試験、急性毒性試験 (マウス、ラット及びハムスター)、亜急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル)、慢性毒性及び発がん性試験 (マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (マウス及びラット)、免疫反応試験 (マウス)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

エリスロマイシンは、各種遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、また、発がん性も認められないことから、一日摂取許容量 (ADI) を設定することが可能と判断された。

しかしながら、JECFA では、毒性学的データの不足及び不確実性から毒性学的 ADI を設定できないとしており、JECFA 及び EMEA は、エリスロマイシンの ADI として微生物学的 ADI を採用している。また、本評価書における微生物学的 ADI は、毒性学的影響に対し十分なマージンが得られていることも考慮し、本調査会としては、エリスロマイシンの食品健康影響評価として微生物学的な影響に基づき ADI を設定することが適当であると判断した。

エリスロマイシンの ADI については、微生物学的 ADI として VICH の式に基づいて算出された 0.0015 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：エリスロマイシン

英名：Erythromycin

3. 化学名 (エリスロマイシン A)

IUPAC

英名：6-(4-dimethylamino-3-hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran-2-yl)oxy-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-4-(5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyl-tetrahydropyran-2-yl)oxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-1-oxacyclotetradecane-2,10-dione

CAS (No. 114-07-8)

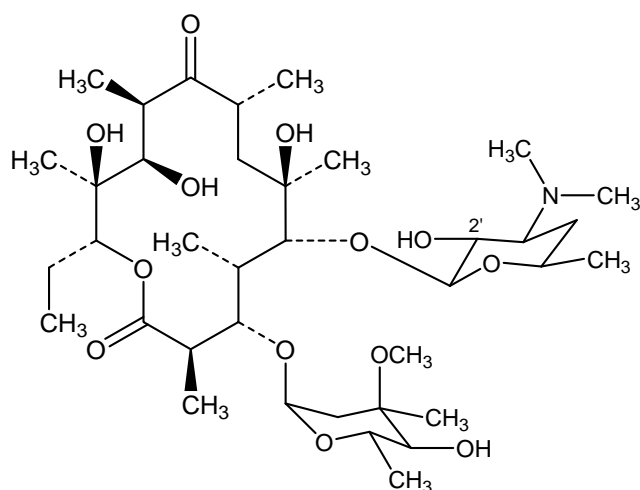
4. 分子式

$C_{37}H_{67}NO_{13}$

5. 分子量

733.93

6. 構造式



Erythromycin A

(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

エリスロマイシンは、土壌中の放線菌である *Saccharopolyspora erythraea* から分離された 14 員環のマクロライド系抗生物質である。エリスロマイシン A を主成分とし、エリスロマイシン B (5%以下) 及びエリスロマイシン C (5%以下) の 3 種の混合物である。

作用機序は、細菌のリボソーム 50S サブユニットに結合することにより、タンパク質合成を阻害するものと考えられている。(参照 3)

エリスロマイシンは国内外で動物用及びヒト用の医薬品として幅広く使用されている。

日本では、動物用医薬品としては、エリスロマイシンを有効成分とする牛、馬、豚及び鶏用の注射剤、牛の乳房注入剤並びにすずき目魚類用の飼料添加剤が、また、チオシアン酸エリスロマイシンを有効成分とする鶏用の飲水添加剤が承認されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 評価書、EMA 評価書等を基に、エリ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 (吸収、分布、代謝、排泄試験)

(1) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (系統不明、50 匹) に、プロピオニルエリスロマイシンエステルラウリル硫酸塩 (PELS) を単回経口投与 (25 mg/kg 体重) した。PELS の多くは小腸で吸収され、微量が胃で吸収された。血清中濃度は投与 2 時間後に C_{max} (約 0.27 mg/L) に達した。

プロピオニルエリスロマイシンを用いて行われた同様の試験では、投与 1 時間後に C_{max} (≤ 1 mg/L) に達した。(参照 3)

ラット (系統不明) に、プロピオニルエリスロマイシン及び PELS を単回経口投与 (100 mg/kg 体重) した。両被験物質の投与後、エリスロマイシンの活性は肺で最も高く (2.1 ~ 10.8 mg/L)、以下脾臓 (1.3 ~ 6.6 mg/L)、肝臓 (0.9 ~ 6.0 mg/L)、心臓 (0.6 ~ 5.5 mg/L)、腎臓 (0.5 ~ 4.4 mg/L) の順であった。PELS を投与された被験動物にのみ、投与 2 及び 7 時間後に脳に活性 (0.12 ~ 0.32 mg/L) が認められた。(参照 3)

ラット (系統不明、雌 20 匹) にエリスロマイシンを経口投与 (100 mg/kg 体重) した。投与 2 時間後に 10 mg/kg を超える濃度のエリスロマイシンが、肝臓、顎下腺、脾臓、副腎、肺及び腎臓で検出された。高濃度 (平均 4.3 ~ 6.0 mg/kg) のエリスロマイシンが胸腺、皮膚、筋肉、生殖器及び心臓においても検出された。(参照 3)

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値

ラット（系統不明）に[N-メチル-¹⁴C]エリスロマイシンを静脈内投与（10 mg/匹(0.3 MBq)）した。エリスロマイシンは主に胆汁中に排泄され、投与 2 時間後に投与量の 15.1 %が胆汁中にみられた。投与 20 時間後には、投与量の 37~43 %が腸管及び糞中から、27~36 %が尿中から、また、21~29 %が呼気中から回収された。（参照 3）

（2）薬物動態試験（イヌ）

イヌにエリスロマイシンを静脈内投与（10 mg/kg 体重）した試験では、投与 8 時間以内に投与量の 5.4 %が胆汁中に認められた。（参照 3）

健康なイヌでは、エリスロマイシンの組織中最高濃度は血清中濃度を超えていた（被験動物の系統、投与量及び投与経路不明）。血清中 C_{max} に対する各組織等（肺、肝臓、脾臓、腎臓、前立腺、乳汁、胆汁、気管支液、胸膜液、前立腺分泌物、尿道分泌物及び子宮内分泌物）の濃度比は 1 より大きかった。特に肺、乳汁、肝臓、脾臓では濃度比が大きく 3~5 の範囲であった。唾液、膝分泌物、脳脊髄液、筋肉及び胎生組織では 1 より小さかった（0.1~0.5）。エリスロマイシンの $T_{1/2}$ は 60 分であり、 V_d は 2 L/kg 以上であった。（参照 3）

（3）薬物動態試験（牛）

子牛（7 頭）にエリスロマイシンを単回筋肉内投与（5 mg(力価)/kg 体重）した。投与 1.95 時間後に C_{max} （0.652 mg/L）に達し、生物学的利用率は 95 %であった。 $T_{1/2}$ 及び V_d はそれぞれ 3.77 時間及び 3.24 L/kg/h であった。（参照 3）

子牛（10 頭）にエリスロマイシンを単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）した。投与 2~10 時間後の血清中平均濃度は 0.48~0.74 mg/L であり、投与 24 時間後には 0.05 mg/L となった。エリスロマイシン濃度は血清より肺で高かった。肺中平均濃度は投与 2 時間後の 1.71 mg/L から投与 6 時間後には 2.58 mg/L へと増加し、投与 24 時間後には 0.34 mg/L まで減少した。（参照 3）

牛にエリスロマイシン無水物を単回筋肉内投与（8.3 mg/kg 体重）した。腎臓、筋肉及び肝臓中濃度は 0.11~0.92 mg/kg の範囲で、濃度が最も高かったのは投与 5 時間後の肝臓であった。血清中 C_{max} は乳汁中 C_{max} の 20 %であった。また、乳汁中濃度の T_{max} は 0.2 時間であった。投与されたエリスロマイシンのうち 6 %が血清中、19 %が組織中に存在し、投与 6 時間後には 75 %が排泄された。（参照 3）

牛（5 頭）にリン酸エリスロマイシンを単回静脈内投与（5 mg/kg 体重）した。 β 相における V_d は大きく（1.95 L/kg）、平均滞留時間（MRT）は短く（2.36 時間）、器官のクリアランス（薬物排泄能）は高く（0.77 L/kg/h）、速やかな $T_{1/2}$ （ β 相で 1.48~2.03 時間）が観察された。（参照 3）

牛（ホルスタインフリージアン種）にエリスロマイシンを静脈内投与（12.5 mg/kg 体重）した。T_{1/2}は約3時間であり、組織中エリスロマイシン濃度は、投与67分後に最高値に達した。（参照3）

牛にエリスロマイシンを単回乳房内投与（1,200 mg/頭）した。投与16時間後の腎皮質、筋肉及び肝臓中の平均エリスロマイシン濃度は、0.09～0.14 mg/kg の範囲であった。（参照3）

牛におけるエリスロマイシンと血清タンパクとの結合は比較的低い（38～45%）。（参照4）

泌乳牛にエリスロマイシン製剤を5日間乳房内投与（3分房、300及び600 mg(力価)/分房/日）した。乳汁中濃度は、300 mg(力価)/分房/日投与群では、最終投与日の午後に13.4～35.7 µg(力価)/mL 検出されたが、それ以降は検出限界（0.05 µg(力価)/mL）未満となった。600 mg(力価)/分房/日投与群では、最終投与日の午後に75.9～237.2 µg(力価)/mL 検出されたが、その後急速に低下し、最終投与1日後の午前には0.085～0.466 µg(力価)/mL となり、それ以降は検出限界未満となった。600 mg(力価)/分房/日投与群の血漿中濃度は、最終投与24時間後以降、検出限界未満となり、尿及び糞中濃度は、最終投与2日後以降検出限界未満となった。（参照5）

（4）薬物動態試験（魚類）

はまち（体重約120 g）にエリスロマイシン製剤を単回強制経口投与（50 mg/kg 体重）した。各臓器のT_{max}は、血液、肝臓、腎臓及び脾臓で1時間、筋肉では3時間であった。血液、肝臓、腎臓、脾臓及び筋肉中のC_{max}は、それぞれ、12.9、86.4、50.1、63.3及び16.3 µg/g(mL)であった。肝臓、腎臓及び脾臓中の濃度は血中濃度より約4～7倍高く、筋肉中濃度は血中濃度とほぼ同等であった。（参照5）

はまち（体重約300 g、100尾）にエリスロマイシン製剤を単回混餌投与（展着剤・魚ミンチ混合、50 mg/kg 体重）した。血液及び肝臓では投与1時間後でC_{max}（2.49及び10.48 µg/g）に達した。腎臓、脾臓及び筋肉では投与3時間後でC_{max}（11.39、10.22及び2.25 µg/g）に達した。いずれの部位においても、時間の経過とともに濃度は徐々に減少したが、投与24時間後でも検出された。（参照5）

（5）薬物動態試験（ヒト）

成人にエリスロマイシン又はステアリン酸エリスロマイシンを経口投与（250 mg/ヒト）した結果、血清中濃度は投与2～4時間以内にC_{max}（0.4 mg/L）に達した。（参照3）

健康な成人にエチルコハク酸エリスロマイシン及びステアリン酸エリスロマイシンを経口投与（それぞれ3,000及び1,500 mg/ヒト）した結果、投与1～6.3時間後に血清中濃度はC_{max}（それぞれ2.8及び4.8 mg/L）に達した。（参照3）

腸溶性防護コーティングタブレット以外の無コーティング剤型で投与されたステアリン酸エリスロマイシンは、胃酸によりタブレットの崩壊開始後 15 分以内に約 70~90 % が分解される。吸収は主として十二指腸で行われる。無コーティング剤型のエリスロマイシン及び塩の経口投与における生物学的利用率は投与量の 50 %未満であり、血漿中濃度の $T_{1/2}$ は 1.2~4 時間であった。エリスロマイシンは胃酸により急速に分解され、抗菌活性の 2 %しか保てなかったという *in vitro* の試験結果が報告されている。また、食物はエリスロマイシンの吸収を低下させる。(参照 3)

エリスロマイシンの 1 日用量の約 0.1 %が授乳中の女性の乳汁中から検出された。約 10 %のエリスロマイシンが胎盤を通過すると推定されるが、胎児の血中レベルは母体の循環血中に存在するエリスロマイシンの 10 %以下 (通常 2 %前後) である。(参照 3)

未熟児にエリスロマイシンエステルを投与 (10 mg/kg 体重) したところ、投与 1 時間以内に血清中濃度は 0.5 mg/L 以上を示した。(参照 3)

エリスロマイシンの血漿タンパクとの結合率は高く、非結合型は 10 %のみである。エリスロマイシンは、血漿中の α_1 酸性糖タンパク質と大部分が結合し、アルブミンと結合するのは微量である。投与されたエリスロマイシンの尿中への排泄は 0.02~20 %であり、 $T_{1/2}$ は腎疾患により延長する可能性がある。投与量の 15 %は胆汁中に排泄され、血清中濃度の 10 %が唾液中から検出された。エリスロマイシン及び PELS は主に胆汁経路で、一部は腸管から直接糞中に排泄される。腸肝循環が糞中のエリスロマイシン濃度が高い一因であると考えられた。(参照 3)

エリスロマイシンは経口投与では緩やかに吸収され、投与されたエリスロマイシンの剤型及びコーティングにより、投与 1~6.3 時間後に C_{max} (0.1~4.8 mg/L) に達した。経口投与後の吸収は 50 %未満で、胃液により分解され、小腸 (ヒトでは主として十二指腸) からエリスロマイシンとして吸収される。(参照 6)

(6) 薬物動態試験 (代謝物等)

エリスロマイシンは、主に N-脱メチル化反応により、イヌ、反すう動物及びヒトの肝臓並びにウサギの肝ミクロソーム画分で、速やかに代謝される。(参照 3)

N-脱メチルエリスロマイシンは、エリスロマイシンの主要代謝物で、代謝物中で唯一微生物学的活性 (抗菌活性) を有する。この代謝物は、標識エリスロマイシン投与後 2 時間において胆汁中放射活性の 3 分の 1 を占めた。さらに、7 種の代謝物が生成され、そのうち 2 種が胆汁中に、3 種が尿中に、2 種が糞中に排泄される。糞中に排泄された代謝物は、腸内細菌によるエリスロマイシンの代謝により生成されたものである。N-脱メチルエリスロマイシンは、胆汁中に排泄され、糞中に排泄される。(参照 3)

ラットにおけるエリスロマイシンの脱メチル化を触媒する肝シトクロム P-450 (CYP) アイソザイムはマウス、ウサギ、ハムスター及びスナネズミに存在する肝 CYP のアイソフォームと類似性が高い。ヒトの肝臓にもラット肝 CYP に相当するタンパク質が存在することから、ヒトのアイソフォームも同様と考えられる。CYP 3A はヒトの肝臓中に発現する最も多い CYP で、エリスロマイシンの主な触媒となる。エリスロマイシンの N-脱メチル化に関与する羊の CYP とウサギで分離されるアイソフォームの間に高い類似性がみられた。牛では、N-脱メチル化に高い触媒作用を示す CYP アイソフォームがみられた。(参照 3)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

① 5 日間筋肉内投与試験 (子牛①)

反すう胃発達前の子牛 (4 頭/群) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、3、7、14 及び 21 日後の組織中残留をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 筋肉; 100 µg/kg、肝臓、腎臓及び脂肪; 200 µg/kg)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物である N-脱メチルエリスロマイシン A を同時に分析した (定量限界: 全組織 100 µg/kg)。同じ分析法により、エリスロマイシン B 及び C についても分析した。

抗菌活性残留物は、最終投与 1 日後には、1 例の筋肉及び脂肪 (それぞれ 366 及び 1,076 µg(力価)/kg)、並びに 2 例の肝臓及び腎臓 (肝臓 550 及び 1,000 µg(力価)/kg、腎臓 643 及び 1,561 µg(力価)/kg) でのみ検出された。最終投与 3 日後には、腎臓の 1 例 (296 µg(力価)/kg) を除き、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に抗菌活性は検出されなかった。しかしながら、注射部位には最終投与 1、3、7、14 及び 21 日後にそれぞれ 18,889、3,653、1,194、713 及び 599 µg(力価)/kg の抗菌活性残留が認められた。

最終投与 1 日後、エリスロマイシン A の腎臓中平均濃度は 447 (n=4) µg/kg であった。他の組織中のエリスロマイシン A は、1 例の筋肉 (223 µg/kg) 及び脂肪 (924 µg/kg) 並びに 2 例の肝臓 (634 及び 278 µg/kg) において検出された。その後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中のエリスロマイシン A 濃度は定量限界未満であった。最終投与 1、3 及び 7 日後の注射部位には、それぞれ、45,908 (n=4)、3,058 (n=4) 及び 185 (n=4) µg/kg のエリスロマイシン A が残存していたが、それ以降は定量限界未満であった。

最終投与 1 日後、N-脱メチルエリスロマイシン A は、脂肪 (211 µg/kg) 及び腎臓 (320 µg/kg) で各 1 例並びに肝臓 2 例 (332 及び 121 µg/kg) と限られた組織中でのみ定量可能であった。それ以降の時点の筋肉、腎臓、脂肪及び肝臓中濃度は定量限界未満であった。しかしながら、注射部位には最終投与 1 及び 3 日後で、それぞれ 521 (n=4) 及び 111 (n=1) µg/kg の N-脱メチルエリスロマイシン A が存在し、それ以降は定量限界未満であった。

エリスロマイシン B 及び C は、最終投与 1 日後の腎臓 1 例及び注射部位にのみ痕跡量が検出された。

両分析方法で十分な濃度が測定された場合、エリスロマイシン A が抗菌活性を有する主要な残留物であり、エリスロマイシン A の抗菌活性総残留物に対する比率は、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪において、それぞれ 0.64、0.57、0.65 及び 0.86 であった。(参照 4)

② 5 日間筋肉内投与試験 (子牛②)

子牛 (フリージアン種、3 頭) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日、24 時間毎) した結果、エリスロマイシンの蓄積性は認められなかった。最終投与 5 日後には、注射部位 (0.3 mg/kg) を除き、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉に抗菌活性はみられなかった。最終投与 7 日後には、注射部位を含む全組織で抗菌活性の残留はみられなかった。(参照 3)

③ 5 日間乳房内投与試験 (牛)

泌乳牛 (6 頭) にエリスロマイシン製剤を 5 日間乳房内投与 (2 分房、600 mg(力価)/分房/日) し、組織等における残留濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界: 0.05 µg(力価)/g(mL))。

薬剤投与分房には、最終投与 3 時間後に 82~168 µg(力価)/g 検出されたが、最終投与 36 時間後には急速に低下 (0.142~0.331 µg(力価)/g) し、最終投与 72 時間後には全て検出限界未満となった。

最終投与 3 時間後の残留は、尿 > 胆汁 > 血漿 > 心臓 > 小腸 > 筋肉 > 肝臓 > 脂肪 = 腎臓の順で、尿中には 11 及び 13 µg(力価)/mL、胆汁中には 6 及び 9 µg(力価)/mL 検出された。最終投与 72 時間後には胆汁 1 例を除く全ての検体で検出限界未満となった。最終投与 72 時間後に胆汁から検出された 1 例は、腸肝循環が行われた結果と推察された。(参照 5)

④ 5 日間筋肉内投与試験 (乳汁①)

泌乳牛 (9 頭) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) し、最終投与後 9 日間の乳汁 (搾乳: 2 回/日) 中の抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 20 µg/kg)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物を同時に分析した (定量限界: 10 µg/kg)。同じ分析法によりエリスロマイシン B 及び C についても分析した。

最終投与後最初の搾乳時、抗菌活性を有する残留物の平均濃度は 803 µg(力価)/kg で、その後、2、4 及び 5 回目の搾乳時では、それぞれ 348、114 及び 87 µg(力価)/kg に低下した。それ以降は、少数の試料にのみ活性が認められた。8 回目の搾乳時では、6 例の平均値は 50 µg(力価)/kg であった。16 回目の搾乳時には、抗菌活性は検出されなかった。

最終投与後最初の搾乳時のエリスロマイシン A の平均濃度は 1,223 µg/kg で、2、4 及び 5 回目の搾乳時には 421、110 及び 88 µg/kg に低下した。その後、エリスロマイシン A は少数の試料にのみ認められた。8 回目の搾乳時では、6 例の平均値は 51 µg/kg であった。16 回目の搾乳時では、全試料中の平均エリスロマイシン A 濃度は 40 µg/kg 未満であった。

1、2 及び 4 回目の搾乳時の N-脱メチルエリスロマイシン A 濃度は、非常に低く、141、69 及び 22 µg/kg であった。その後は、少数の試料についてのみ定量できたが、濃度は

10 µg/kg 未満であった。エリスロマイシン B は、全試料において検出されなかった。エリスロマイシン C は痕跡量 (0.1 µg/kg 未満) がみられたのみであった。

両分析方法で十分な濃度が測定された場合、エリスロマイシン A が抗菌活性残留物のほぼ 100 % を占めていた。(参照 4)

⑤ 5 日間筋肉内投与試験 (乳汁②)

泌乳牛 (ホルスタイン種、3~7 歳、9 頭/投与群、2 頭/対照群) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) した。初回投与前日の午前、最終投与日の午後並びに最終投与後 9 日間の午前及び午後に乳汁を採取し、HPLC により分析した。

最終投与日の午後の乳汁には 0.330~5.40 mg/L 測定され、その後徐々に残留濃度は低下し、最終投与 9 日後の午後には定量限界 (0.005 mg/L) 未満となった。(参照 7)

(2) 残留試験 (豚)

① 単回筋肉内投与試験

豚 (3 頭/時点/投与群、3 頭/対照群) にエリスロマイシン製剤を単回筋肉内投与 (6 mg/kg) し、投与 4、7、10、12 及び 14 日後の注射部位筋肉中残留をバイオアッセイにより測定した。その結果、投与 7 日後以降に筋肉中の残留はみられなかった。(参照 7)

② 5 日間筋肉内投与試験

豚 (4 頭/群) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、2、3、4、5 及び 7 日後の組織中抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 全組織; 100 µg/kg)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物を同時に分析した (定量限界: 全組織; 100 µg/kg)。

最終投与 1 日後以降、注射部位を除く全ての組織において、抗菌活性、エリスロマイシン A 及び N-脱メチルエリスロマイシン A は認められなかった。注射部位の抗菌活性残留物は、最終投与 1 及び 2 日後でそれぞれ 677 及び 327 µg(力価)/kg であった。その後、最終投与 3 及び 4 日後の各 1 例にのみ 160 µg(力価)/kg 程度の残留がみられ、以降は、100 µg/kg 未満であった。(参照 4)

(3) 残留試験 (羊)

羊 にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (10 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、3、6、12 及び 15 日後に残留物の総抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 腎臓、筋肉及び脂肪; 200 µg/kg、肝臓; 250 µg/kg)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物を同時に分析した (定量限界: 100 µg/kg)。

最終投与 1 日後には、抗菌活性残留物は 4 例中 2 又は 3 例の筋肉、肝臓及び腎臓にのみ認められた。平均濃度は、筋肉、肝臓及び腎臓で、それぞれ 420 (n=2)、1,218 (n=3) 及び 767 (n=3) µg(力価)/kg であった。それ以降、抗菌活性残留物は認められなかった。注射部位には最終投与 1、3、6、9、12 及び 15 日後に、それぞれ 17,396、1,996、707、759、470 及び 368 µg/kg の抗菌活性残留物が存在した。

最終投与 1 日後の、筋肉、肝臓及び腎臓中のエリスロマイシン A の平均濃度は、それぞれ 272 (n=3)、405 (n=4) 及び 589 (n=3) $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。それ以降、筋肉、肝臓及び腎臓中のエリスロマイシン A 濃度は定量限界未満であった。注射部位には最終投与 1、3 及び 6 日後に、それぞれ 12,364 (n=4)、2,567 (n=4) 及び 460 (n=1) $\mu\text{g}/\text{kg}$ のエリスロマイシン A が存在し、それ以降は定量限界未満となった。

N-脱メチルエリスロマイシン A は、注射部位を除き全ての組織中で検出限界未満であった。注射部位の代謝物は投与 1 及び 6 日後の 3 例にのみ認められ、その濃度は 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満であった。

両分析方法で十分な濃度が測定された場合、エリスロマイシン A が主要な抗菌活性残留物であり、筋肉、肝臓及び腎臓中の総抗菌活性残留物の、それぞれ 88、50 及び 76 % を占めていた。脂肪については、抗菌活性残留物もエリスロマイシン A も定量することができなかったため、数値は得られなかった。(参照 4)

(4) 残留試験 (鶏)

① 3 日間飲水投与試験

鶏 (肉用鶏、6 羽/群) にエリスロマイシンを 3 日間飲水投与 (20 mg/kg 体重/日) し、残留物中の総抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 全組織; 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物を同時に分析した (定量限界: 全ての組織 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。

組織中の残留物濃度は、全時点において LC-MS/MS 及びバイオアッセイとも検出限界未満であった。エリスロマイシン A の検出限界は、筋肉、腎臓、脂肪/皮膚及び肝臓で、それぞれ 3、25、5 及び 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、N-脱メチルエリスロマイシン A は、それぞれ 5、25、24 及び 48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。(参照 4)

② 3 又は 8 日間飲水投与試験

鶏 (肉用鶏、雌雄各 18 羽) にチオシアン酸エリスロマイシン (20 %粉末) を 3 又は 8 日間飲水投与 (エリスロマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) し、組織 (肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪/皮膚) 中のエリスロマイシン A 及びその代謝物である N-脱メチルエリスロマイシン A を LC-MS/MS により測定した。

その結果、3 日間投与試験では、最終投与 1~3 日後に低濃度 (定量限界未満) の N-脱メチルエリスロマイシン A が肝臓 2 例に検出されたのみであった。エリスロマイシン A は検出されなかった。8 日間投与試験でも同様の結果が得られた。

これらのことから、投与期間にかかわらず、20 mg/kg 体重/日のエリスロマイシン投与では、肝臓を除く組織の残留濃度はいずれの時点においても定量限界未満であることが示された (表 1)。(参照 8)

表 1 鶏におけるエリスロマイシンの3日間飲水投与後の平均組織中 N-脱メチルエリスロマイシン A 残留濃度 (µg/kg)

組織	最終投与後経過時間 (日)		
	1	2	3
筋肉	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	<LOD	282*	163*
腎臓	<LOD	<LOD	<LOD
脂肪/皮膚	<LOQ	<LOD	<LOD

* : 1 例のみ

LOQ (定量限界) : 全組織 ; 100 µg/kg

LOD (検出限界) : 腎臓 ; 25 µg/kg、肝臓 ; 30 µg/kg、筋肉 ; 3 µg/kg、脂肪/皮膚 ; 5 µg/kg

③ 5日間飲水投与試験

鶏 (肉用鶏、雌雄各 18 羽) にチオシアン酸エリスロマイシン (5.5 %粉末) を 5 日間飲水投与 (50 mg/kg 体重/日 : 通常の 2.5 倍用量) し、組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪/皮膚) 中のエリスロマイシン A を LC-MS/MS により測定した。

最終投与 6 時間後には、全組織でエリスロマイシン A が測定可能であったが、最終投与 24 時間後には肝臓のみで測定され、他の組織中濃度は定量限界又は検出限界未満であった (表 2)。(参照 8)

表 2 鶏におけるエリスロマイシンの5日間飲水投与後の組織中エリスロマイシン A 残留濃度 (µg/kg)

組織	最終投与後経過時間 (時間)		
	6	10	24
筋肉	133 ± 16	<LOQ	<LOD
肝臓	3,220 ± 2,080	1,760 ± 2,840	631 ± 393
腎臓	308 ± 170	185 ± 79	<LOD
脂肪/皮膚	131 ± 35	<LOQ	<LOQ

LOQ : 全ての組織 ; 100 µg/kg

LOD : 腎臓 ; 25 µg/kg、肝臓 ; 30 µg/kg、筋肉 ; 3 µg/kg、脂肪/皮膚 ; 5 µg/kg

④ 3日間飲水投与試験 (鶏卵①)

産卵鶏 (25 羽) にエリスロマイシンを 3 日間飲水投与 (20 mg/kg 体重/日) し、投与期間中から最終投与 10 日後まで毎日採卵し、残留物中の抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界 : 100 µg/kg)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物が同時に分析された (定量限界 : 50 µg/kg)。

投与期間中、平均抗菌活性は 158 (n=4)~198 (n=14) µg(力価)/kg であった。最終投与 1 日後の 221 (n=15) µg(力価)/kg から最終投与 3 日後には 118 (n=3) µg(力価)/kg に低下した。それ以降、抗菌活性残留物は定量限界未満となった。エリスロマイシン A は最終投与 1 及び 2 日後、それぞれ 25 及び 12.5 %の卵のみに認められ、その濃度は、50 ~ 78

µg/kg であった。それ以降は定量限界未満であった。N-脱メチルエリスロマイシン A は、1 例にのみ測定された。両分析方法で十分な濃度が測定された場合、エリスロマイシン A は卵中の抗菌活性残留物の約 25 % であった。（参照 4）

⑤ 7 日間飲水投与試験（鶏卵②）

産卵鶏（40 羽）にチオシアン酸エリスロマイシンを 7 日間飲水投与（25 mg/kg 体重/日）した残留試験において、投与開始 3～7 日後の卵中のエリスロマイシン濃度は 0.07～0.17 mg/L となり、最終投与 1～4 日後には 0.06～0.16 mg/L となった。最終投与 6 日後で検出限界（0.06 mg/L）未満に減少した。（参照 3）

⑥ 7 日間飲水投与試験（鶏卵③）

産卵鶏（12 羽）にチオシアン酸エリスロマイシンを 7 日間飲水投与（20 mg/kg 体重/日）した残留試験において、最終投与 1 日後のみ卵中残留が定量可能であった（59 µg/kg）。その後、残留濃度は定量限界（50 µg/kg）未満となり、最終投与 9 日後には検出限界（0.9 µg/kg）未満となった。（参照 8）

（5）残留試験（七面鳥）

七面鳥（34 羽）にチオシアン酸エリスロマイシン（20 % 粉末）を 3 日間飲水投与（20 mg/kg 体重/日）し、鶏の残留試験と同様 LC-MS/MS により組織（筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪/皮膚）中残留を測定した。

最終投与 1 日後には、肝臓の 2 例並びに筋肉、腎臓及び脂肪/皮膚の各 1 例に残留が認められたのみであった。最終投与 2 日後には全組織中残留は定量限界又は検出限界未満となった（表 3）。（参照 8）

表 3 七面鳥におけるエリスロマイシンの 3 日間飲水投与後の組織中エリスロマイシン A 残留濃度（µg/kg）

組織	最終投与後経過時間（日）	
	1	2、3、4 及び 6
筋肉	266*	<LOQ
肝臓	166 ± 63.6	<LOQ
腎臓	424*	<LOD
脂肪/皮膚	318*	<LOQ

*：1 例のみ

LOQ：全組織；100 µg/kg

LOD：腎臓、肝臓及び筋肉；3 µg/kg、脂肪/皮膚；4 µg/kg

（6）残留試験（魚類）

はまちにエリスロマイシン製剤を 10 日間混餌投与（50 mg/kg 体重/日）し、血液、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉及び胆汁中の残留について調べた。エリスロマイシンは速やかに吸収され、腎臓における 10.53 mg/kg が最高値で、いずれの部位も投与後 1 又は 3 時間

で C_{max} に達し、その後は一次式に従って消失した。 $T_{1/2}$ は長い方から、腎臓、脾臓、肝臓、筋肉、血液の順に長く、腎臓では 14.8 時間であった。消失速度の遅い腎臓及び脾臓では、血液、肝臓及び筋肉よりも比較的長時間残留がみられたが、最終投与 6 日後には全て定量限界未満になった。

はまちにエリスロマイシン製剤を 10 日間混餌投与 (50 及び 100 mg/kg 体重/日) した。50 mg/kg 体重/日投与群では、上記試験と同様速やかに吸収され、各組織に分布し、 C_{max} に達した後は一次式に従って消失した。 $T_{1/2}$ は脾臓及び腎臓で長く、それぞれ 15.63 及び 15.89 時間であった。いずれの組織においても最終投与 7 日後には定量限界未満となった。胆汁中濃度は他の組織に比べて高濃度であり、最終投与 3 時間後に C_{max} (166.21 $\mu\text{g/g}$: 肝臓の約 10 倍) に達し、最終投与 6 日後には定量限界未満となった。

100 mg/kg 体重/日投与群では、各組織の C_{max} は 50 mg/kg 体重/日投与群の 2~4 倍高かったが、 C_{max} に達した後の消失は一次式に従い、50 mg/kg 体重/日投与群と同様の推移であった。脾臓及び腎臓の $T_{1/2}$ は、それぞれ 35.41 及び 33.0 時間であり、最終投与 14 日後に定量限界未満になった。胆汁中濃度は最終投与 12 日後に定量限界未満になった。

(上記 2 試験の定量限界：血液；0.03~0.04、肝臓；0.05~0.07、腎臓；0.07~0.09、脾臓；0.06~0.09、筋肉；0.03~0.06 及び胆汁；0.04~0.05 mg/kg(L)) (参照 5)

3. 遺伝毒性試験

ステアリン酸エリスロマイシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 試験の結果を表 4 に示した。

表 4 *in vitro* 試験

被験物質	試験	対象	用量	結果
ステアリン酸エリスロマイシン	復帰突然変異試験 (Ames 試験)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	0.3~100 $\mu\text{g/plate}$ (+/-S9)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	5~500 $\mu\text{g/mL}$ (+/-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細胞	16~500 $\mu\text{g/ml}$ (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	6.25~1,000 $\mu\text{g/mL}$ (+/-S9)	陰性 ¹⁾

1)沈殿を生じる用量又はそれよりわずかに低い用量である 80、100、125、140 及び 150 $\mu\text{g/mL}$ (-S9) において一部不明瞭な陽性結果がみられた。

ステアリン酸エリスロマイシンは、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験においてはいずれも陰性であった。また、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験においては、S9 非存在下でコントロールに対して 1.6 倍程度の変異原性の増加を示したが、

沈殿を生じる用量又はそれよりわずかに低い用量付近でみられており、用量相関性がみられなかったこと及びS9存在下では陰性であったことから、ステアリン酸エリスロマイシンは変異原性を持たないものと結論した。

以上のことから、エリスロマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照3)

4. 急性毒性試験

各種実験動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ及びビヌ）を用いたエリスロマイシン及び各種塩の急性毒性試験の結果を表5に示した。いずれの経口LD₅₀も2,000 mg/kg体重を超えていた。(参照3)

表5 各種エリスロマイシンの経口LD₅₀

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
エリスロマイシン	マウス	3,112
	ラット	>3,000 又は 9,272
	ハムスター	3,018
塩酸エリスロマイシン	マウス	2,927*
	ラット	>2,000*
エリスロマイシンエステル	マウス	>6,450
	ラット	>6,450
プロピオン酸エリスロマイシン	マウス	2,850
	ラット	>5,000

* エリスロマイシンとしてのLD₅₀

5. 亜急性毒性試験

(1) 14日間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（B6C3F1、8～9週齢、雌雄各5匹/群）を用いたステアリン酸エリスロマイシンの14日間混餌投与（0、3,125、6,250、12,500、25,000及び50,000 ppm：0、580、1,160、2,300、2,800及び5,000 mg/kg体重/日）による亜急性毒性試験が行われ、摂餌量、体重、一般状態及び病理組織学的検査について検討された。

5,000 mg/kg体重/日投与群の雌2例が試験終了前に死亡した。

全投与群で体重増加はみられなかった。

摂餌量は、2,800 mg/kg体重/日以上投与群で、対照群と比較して顕著に少なかった。

一般状態では、1,160 mg/kg体重/日以上投与群において、嗜眠及び被毛粗剛がみられた。角膜の浮腫（hydration of the cornea）が1,160、2,300及び2,800 mg/kg体重/日投与群でみられた。

病理組織学的検査では、5,000 mg/kg体重/日投与群で主としてエリスロマイシンによる腸内細菌の死滅によって引き起こされた空腸及び盲腸の充血並びに脾臓又は腸からの出血がみられた。

以上より、本試験における NOAEL は、580 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (B6C3F1、雌雄各 10 匹/群) を用いたステアリン酸エリスロマイシンの 13 週間混餌投与 (0、1,250、2,500、5,000、10,000 及び 20,000 ppm : 0、150、300、600、1,300 及び 2,600 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査及び病理組織学的検査について検討された。

試験期間中、死亡例はなかった。

試験終了時の平均体重は、1,300 及び 2,600 mg/kg 体重/日投与群において、対照群と比較して、雄ではそれぞれ 15 及び 19 %、雌ではそれぞれ 5 及び 14 %少なかった。

摂餌量は、全投与群で対照群と同様であった。

また、一般状態、血液学的検査及び病理組織学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。

以上より、本試験における NOAEL は、600 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

(3) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (F344/N 系、8~9 週齢、雌雄各 5 匹/群) を用いたステアリン酸エリスロマイシンの 14 日間混餌投与 (0、3,125、6,259、12,500、25,000 及び 50,000 ppm : 0、360、720、1,160、1,400 及び 2,250 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われ、摂餌量、体重、一般状態及び病理組織学的検査について検討された。

試験期間中、死亡例はなかった。

摂餌量は、1,400 mg/kg 体重/日以上投与群で明らかに減少した。

試験終了時の平均体重は、1,160、1,400 及び 2,250 mg/kg 体重/日投与群において、対照群と比較して、雄ではそれぞれ、10、30 及び 36 %、雌ではそれぞれ 10、12 及び 32 %少なかった。

一般状態では、2,250 mg/kg 体重/日投与群で嗜眠及び被毛粗剛がみられた。

病理組織学的検査では、1,400 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例で腸の充血がみられた。

以上より、本試験における NOAEL は、720 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

(4) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雄 90 匹) を用いたエリスロマイシン、PELS 及びラクトビオン酸エリスロマイシンの 6 週間経口投与 (エリスロマイシンとして 800 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われた。

体重は、PELS 投与群で、有意な増加抑制がみられた。

死亡率は投与群で有意に高かった (エリスロマイシン投与群 : 50 %、PELS 及びラクトビオン酸エリスロマイシン投与群 : いずれも 34 %、対照群 : 17 %) が、死因は病理組織学的及び組織化学的検査で解明できなかった。

生存例では、腎臓及び副腎の病理組織学的検査並びに ALT において明らかな投与の影響はみられなかった。しかしながら、ラクトビオン酸エリスロマイシン投与群では ALP

が増加し、ラクトビオン酸エリスロマイシン及びPELS投与群では、初期の肝内胆汁うっ滞がみられた。PELS投与群では、顕著な毛嚢の萎縮がみられた。(参照3)

(5) 13週間亜急性毒性試験(ラット①)

ラット(系統不明、雌5匹/群)を用いたエリスロマイシンの13週間混餌投与(0、500、1,000及び2,000 ppm : 0、90、180及び360 mg/kg 体重/日)による亜急性毒性試験が行われた。

体重及び血液学的検査では、投与の影響はみられなかった。

90 mg/kg 体重/日投与群の1例が試験開始64日後に、対照群の1例が試験開始30日後に死亡した。他は全て試験期間中生存し、剖検及び病理組織学的検査において影響はみられなかった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である360 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照3)

(6) 13週間亜急性毒性試験(ラット②)

ラット(F344/N系、雌雄各10匹/投与群)を用いたステアリン酸エリスロマイシンの13週間混餌投与(0、1,250、2,500、5,000、10,000及び20,000 ppm : 0、60、120、240、480及び1,000 mg/kg 体重/日)による亜急性毒性試験が行われ、体重、摂餌量、一般状態及び病理組織学的検査について検討された。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

試験終了時の平均体重は、対照群に比較して1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でそれぞれ7及び12%少なかった。

摂餌量は、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄を除き、対照群と同様であった。

一般状態では、60 mg/kg 体重/日投与群を除き、全投与群で嗜眠を示した。480 mg/kg 体重/日以上投与群の雄には被毛粗剛がみられた。

病理組織学的検査では、多核性合胞体(multinucleated syncytial)肝細胞が1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の全例にみられた。

本試験におけるNOAELは、60 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照3)

(7) 3か月間亜急性毒性試験(ラット①)

ラット(系統不明、12匹/群)を用いたエリスロマイシンエステルートの3か月間経口投与(0、50、100、250及び500 mg/kg 体重/日)による亜急性毒性試験が行われた。

100 mg/kg 体重/日以上投与群において摂餌量の低下(おそらく嗜好性が悪いと思われる)により発育遅延が発生した。しかし、投与に起因する内臓の変化はみられなかった。(参照3)

(8) 3か月間亜急性毒性試験(ラット②)

ラット(系統不明)を用いたエリスロマイシン製剤の3か月間混餌投与(500、1,000及び2,000 ppm)による亜急性毒性試験が行われた。

いずれの投与群においても心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、胃、腸管、腎臓、胸腺、甲状腺及び副腎の剖検所見並びに病理組織学的所見に異常は認められず、体重、血液及び尿検査所見にも異常は認められなかった。(参照 5)

(9) 31 日間亜急性毒性試験 (ウサギ)

ウサギを用いたエリスロマイシンの 31 日間経口投与 (100 及び 200 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験において、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 4)

(10) 10 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、2 匹/群) を用いたエリスロマイシンエステルートの 10 週間経口投与 (0、50、100 及び 220 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル投与) による亜急性毒性試験が行われた。

試験期間を通じて体重に変化はみられなかった。

いずれの被験動物にも明らかな投与に起因する影響はみられなかった。

試験終了後、主要臓器の剖検及び病理組織学的検査で異常はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 220 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

(11) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (雑種、雌 5 匹/群) を用いたエリスロマイシンの 13 週間経口投与 (エリスロマイシンとして 0、50、75 及び 100 mg/kg 体重/日、カプセル投与) による亜急性毒性試験が行われた。最終投与後、被験動物 11 匹 (3 匹/投与群及び 2 匹/対照群) を剖検に供した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

病理組織学的検査では、内臓に投与に起因する変化はみられなかった。また、血液及び尿検査結果並びに骨髄における骨髄系、赤血球系及びリンパ球系細胞数は対照群と同様であった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

(12) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ①)

イヌを用いたグルコヘプトン酸エリスロマイシンの 3 か月間経口投与 (エリスロマイシンとして 50~100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われ、投与に起因する影響は報告されなかった。(参照 4)

(13) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ②)

イヌを用いたエリスロマイシン製剤の 3 か月間経口投与 (50、75 及び 100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験において、心臓、肺、肝臓、脾臓、胃、膵臓、腸管、腎臓及び副腎の剖検所見並びに病理組織学的所見に異常は認められず、骨髄像及び血液性状にも異常は認められなかった。(参照 5)

(14) 64日間亜急性毒性試験（サル）

サル（アカゲザル、3匹）を用いた胃挿管によるエリスロマイシンの64日間強制経口投与（75 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が行われた。血液検査、尿検査及び血液骨髄（blood marrow）検査においてエリスロマイシンはいかなる毒性影響も示さなかった。骨髄の白血球百分率に有意差はみられなかった。（参照3）

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 68週間慢性毒性試験（ラット）

ラット（SD系、雌雄各50匹/群）を用いたチオシアン酸エリスロマイシンの68週間混餌投与（0、0.12、1.2及び12 mg/kg 体重/日）による慢性毒性試験が行われた。

いずれの投与群でも、体重、摂餌量、死亡率、腫瘍発生率、血液学的検査、尿検査及び病理組織学的検査において投与に起因する異常はみられなかった。12 mg/kg 体重/日投与群で、甲状腺の軽度な濾胞過形成が10例中3例にみられたが、限定的な数の動物を用いた試験のため被験物質の投与と濾胞過形成の関連性については明確ではなかった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である12 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照3）

(2) 2年間発がん性試験（マウス）

マウス（B6C3F1、雌雄各50匹/群）を用いたエリスロマイシンの2年間混餌投与（0、2,500及び5,000 ppm：雄0、270及び545 mg/kg 体重/日、雌0、250及び500 mg/kg 体重/日）による発がん性試験が行われた。

試験期間中、体重及び摂餌量は対照群と同様であった。

死亡及び一般状態に被験物質投与との関連性はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、腺胃の炎症の発生率が投与群の雄で増加した（0、270及び545 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ49例中1例、50例中4例及び50例中6例）。また、膀胱のリンパ過形成（lymphoid hyperplasia）の発生率が投与群の雌で増加した（0、250及び500 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ50例中1例、47例中1例及び48例中7例）が、用量依存性はなかった。

以上より、本試験におけるNOAELは設定できなかった。発がん性は認められなかった。（参照3）

(3) 2年間発がん性試験（ラット）

ラット（F344/N系、雌雄各50匹/群）を用いたステアリン酸エリスロマイシンの2年間混餌投与（0、5,000及び10,000 ppm：雄0、180及び370 mg/kg 体重/日、雌0、210及び435 mg/kg 体重/日）による発がん性試験が行われた。

体重は、370 mg/kg 体重/日投与群の雄で試験期間を通して対照群より6%少なかった。435 mg/kg 体重/日投与群の雌では投与開始35週から試験終了まで対照群より5~10%少なかった。

摂餌量は両投与群とも対照群と同様であった。

死亡及び一般状態に投与の関連性はみられなかった。

病理組織学的検査では、投与群の雌に口腔扁平上皮乳頭腫のわずかな発生がみられた（0、210 及び 435 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 50 例中 1、2 及び 3 例）。口腔腫瘍は雌で一般的にはみられないが、投与群の発生率に有意差は認められず投与との関連性はないと考えられた。

副腎の褐色細胞腫が雌で増加傾向を示した（0、210 及び 435 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 50 例中 1 例、49 例中 4 例及び 50 例中 6 例）が、この発生率の増加は、正常範囲内であった。精巣の間細胞腫が 370 mg/kg 体重/日投与群の雄で多く発生した（0 及び 370 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 50 例中 32 及び 43 例）が、この腫瘍は通常でも発生すること及び背景データの範囲内の発生であることから、生物学的に重要な意義はないと考えられた。

肝肉芽腫の発生増加が投与群でみられた（雄 0、180 及び 370 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 50 例中 1、1 及び 10 例、雌 0、210 及び 435 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 50 例中 18、27 及び 43 例）。投与群で観察される肉芽腫は一般的に対照群のものよりも大きく、幾重にもリンパ球に取り囲まれたマクロファージの巣状集合体（focal aggregates）で構成されていた。脾臓の肉芽腫性の炎症又は肉芽腫が 435 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた（0、210 及び 435 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 48 例中 0 例、49 例中 1 例及び 50 例中 3 例）。骨髄の細網細胞過形成の発生増加が投与群の雌でみられた（0、210 及び 435 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 50 例中 10、14 及び 25 例）。

このような肉芽腫の発生メカニズムは、エリスロマイシンが定着障壁²を崩壊させることにより、腸から細菌及び細菌産物が吸収されることによるものと考えられている。エリスロマイシンの潜在的な免疫調節効果（白血球遊走亢進）により肉芽腫が悪化することもある。エストロゲンはいくつかの免疫抑制を生じさせることが知られており、それが観察された影響の性差の原因であると考えられた。

以上より、本試験において NOAEL は設定されず、肝肉芽腫及び骨髄の細網細胞過形成の発生増加により非腫瘍性影響に対する LOAEL は 210 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 3）

（4）2 年間発がん性試験（マウス及びラット）

エチルコハク酸エリスロマイシン（ラット）又はステアリン酸エリスロマイシンの 2 年間混餌投与（0、2,500、5,000 及び 10,000 ppm：ラット（0、125、250 及び 500 mg/kg 体重/日）、マウス（0、350、700 及び 1,400 mg/kg 体重/日））試験において発がん性は認められなかった。（参照 4）

² 定着障壁とは、結腸において、外来微生物の定着及び内因性の潜在性病原菌の過剰増殖を制限する正常腸内細菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内細菌叢をかく乱することにより、この障壁を崩壊させ、ヒトの健康に影響することが知られている。

(5) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（雑種、2匹/投与群、1匹/対照群）を用いたエリスロマイシンの1年間経口投与による慢性毒性試験が行われた。最初の3か月間は0、50、75及び100 mg/kg 体重/日を、その後9か月間は100 mg/kg 体重/日の被験物質を投与した。体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査について検討され、最終投与後に剖検及び病理組織学的検査が実施された。

剖検及び病理組織学的検査では、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胃、腸、胸腺、膵臓、甲状腺及び副腎に異常はみられなかった。

骨髄検査では、骨髄系、赤血球系及びリンパ系細胞数は対照群と同様であった。（参照3）

(6) 12か月間慢性毒性試験（イヌ）

イヌを用いたグルコヘプトン酸エリスロマイシンの12か月間経口投与（エリスロマイシンとして50 mg/kg 体重/日）による慢性毒性試験が行われ、投与による影響は報告されなかった。（参照4）

7. 生殖発生毒性試験

(1) 多世代生殖発生毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、21匹/群）を用いてチオシアン酸エリスロマイシンの交配前100日間の混餌投与（0及び21 ppm：0及び1.05 mg/kg 体重/日）による多世代生殖発生毒性試験が行われた。F₀雌を3回交配させ、雌の児動物について3世代交配を続けた（F₁、F₂及びF₃）。受胎率及び胎児毒性には、投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。催奇形性は認められなかった。（参照3）

(2) 生殖毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、雌雄）にエリスロマイシンを交配前、交配期間、妊娠中及び連続2世代にわたる児の離乳までを通じて経口投与（～125 mg/kg 体重/日）した結果、催奇形性及び生殖障害は発現しなかった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である125 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照3）

(3) 発生毒性試験（マウス）

マウス（ddY系）の妊娠8～13日にエリスロマイシンを経口投与（2,000 mg/kg 体重/日）した。

その結果、妊娠19日の母体体重及び胎児体重が減少したが、外表、内臓及び骨格異常はみられなかった。

本試験におけるNOAELは、唯一の用量である2,000 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照3）

(4) *in vitro* 精子試験

ヒトの精子では、羊、牛、ウサギ及び馬と同様、高用量のエリスロマイシンに短時間暴露された場合、運動性障害及び殺精子影響が誘発された。1,000 IU のエリスロマイシンは牛の凍結精子の運動性を阻害した。

ヒトの精子の運動特性、生存能力及び先体反応に対するエリスロマイシンの影響について調べられた。24 時間培養の精子では、0.1 mg/mL より高濃度のエリスロマイシンにより、精子の運動性、平均経路速度、直線速度及び曲線速度が亢進した。平均外側頭移動及び生存能力は、1 mg/mL の添加で有意に減じたが、精子の先体反応には影響はみられなかった。(参照 3)

(5) 受胎能試験 (ラット) (参考データ)

ラット (SD 系、雌 24 匹/群) にラクトビオン酸エリスロマイシンを単回子宮内投与 (0、70 及び 280 mg/kg 体重) し、20 匹/群は交配させ、残り 4 匹/群は交配せず投与 21 日後に剖検した。交配動物については、交配 14 日後、黄体数並びに着床数及び胚の総数を調べた。非交配動物では、子宮の線維化及び内腔閉鎖について調査した。ラクトビオン酸エリスロマイシンの投与により黄体数には変化がなかったが、用量依存的な受胎率及び着床数の減少 (着床前死亡の増加) がみられた。投与動物では、投与 21~35 日後に子宮の線維化及び内腔閉鎖の範囲及び重篤度が増大した。(参照 3)

8. 免疫反応試験 (マウス)

マウス (ddY 系) にエリスロマイシンを 7 日間腹腔内、静脈内、皮下及び経口投与 (250 mg/kg 体重/日) した結果、大量の胸腺細胞活性化因子並びにインターロイキン 1 及び 6 が生成された。これはエリスロマイシンが免疫賦活性を持つことを示唆している。(参照 3)

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) 臨床分離菌に対する MIC₅₀ (ヒト由来)

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」(平成 18 年 9 月~平成 19 年 3 月)において、ヒト臨床分離株に対するエリスロマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている (表 6)。(参照 9)

表 6 ヒト腸内細菌におけるエリスロマイシンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)
----	----	------------------

		エリスロマイシン	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	64	16~>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	2	0.25~>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	32	2~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06~4
<i>Eubacterium</i> sp.	20	≤0.06	≤0.06~2
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	0.5~>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	2	≤0.06~4
<i>Prevotella</i> sp.	20	2	0.12~8
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	0.25	0.12~0.5
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06~>128

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.、*Eubacterium* sp. 及び *Propionibacterium* sp. の ≤0.06 µg/mL であった。MICcalc³ は 0.204 µg/mL (0.000204 mg/mL) と算出された。

(2) 臨床分離菌に対する MIC② (ヒト由来)

ヒト臨床分離嫌気性菌 (225 菌株) に対するエリスロマイシンの活性が調べられた (表 7)。エリスロマイシンは *Peptostreptococcus* sp.、*Propionibacterium* sp.、*Bifidobacterium* sp. 及び *Lactobacillus* sp. の大部分を 0.5 µg/mL 以下の濃度で阻害した。(参照 3)

³ 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

表 7 ヒト臨床分離菌に対する MIC

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	34	8.0	≤0.1~64.0
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	9	0.5	≤0.1~1.0
他の <i>Bacteroides</i> sp./ <i>Selenomonas</i> sp.	51	1.0	≤0.1~≥256
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	10	8.0	4.0~64.0
他の <i>Fusobacterium</i> sp.	4	4.0	2.0~32.0
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Gaffkya</i> sp.	42	2.0	0.5~≥256
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	13	≤0.1	≤0.1~2.0
嫌気性及び微好気性連鎖球菌	4	0.5	0.5
グラム陰性菌	19	2.0	0.5~16.0
<i>Eubacterium</i> sp.	9	0.5	≤0.1~0.5
<i>Arachnia propionica</i>	1	1.0	1.0
<i>Propionibacterium</i> sp.	8	≤0.1	≤0.1~1.0
<i>Bifidobacterium</i> sp.	5	≤0.1	≤0.1~0.5
<i>Lactobacillus</i> sp.	8	≤0.1	≤0.1~≥256
<i>Clostridium perfringens</i>	1	1.0	1.0
他の <i>Clostridium</i> sp.	7	0.5	≤0.1~1.0

(3) 臨床分離菌に対する MIC③ (ヒト由来)

健康なヒト (8名) の糞便由来の *Bifidobacterium* sp.及び *Lactobacillus* sp.の計 122 菌株のエリスロマイシン感受性について調べた結果、ほとんどの菌株の MIC は低値 (1 µg/mL 未満) を示したが、いくつかの菌株では高い耐性 (*Lactobacillus* sp. 及び *Bifidobacterium* sp.でそれぞれ 1,024µg/mL 及び 128 µg/mL を超えた。)を示した。(参照 3)

(4) *Bifidobacterium* sp.のエリスロマイシン感受性

37 菌株の *Bifidobacterium* sp. (*B.bifidum*, *B.longum* 及び *B.infantis*) のエリスロマイシンに対する感受性を調べた結果、大部分の *Bifidobacterium* sp.の MIC₅₀ は 0.19 µg/mL 未満であった。

代表的な *Bifidobacterium* sp.10 菌種の 18 菌株のエリスロマイシンに対する感受性がディスク拡散法で調べられた結果、10⁸ cells/mL の懸濁液において、15 µg のエリスロマイシンは全被験細菌の成長を阻害した。より低い濃度については調べられていない。(参照 3)

(5) マウスを用いた試験

ヒトの糞便中細菌叢を接種されたノトバイオトマウスを用いて、腸内の定着抵抗性におけるエリスロマイシンの影響が調べられた。マウスは予め免疫不全症患者の潜在的な病原体である 6 菌株を接種された。無投与のヒト (11 名) 由来の糞便試料を無投与の無菌マウス又はエリスロマイシン (10,000 ppm) 前投与無菌マウスに接種した。

糞便中腸内細菌叢の総細菌数はヒトドナー及びレシピエントマウスで有意な差はなく、エリスロマイシンの投与による影響はなかった。レシピエントマウスにおける、エリスロマイシンの接種菌株に対する拮抗作用 (microbial antagonism) を調べたところ、エリスロマイシンは腸内細菌を含む感受性菌株の抑制を引き起こした。しかし、エリスロマイシンは優勢細菌叢を大きくは阻害しなかった。エリスロマイシンは *Candida albicans*、*Clostridium perfringens* 又はエリスロマイシン感受性 *Escherichia coli* の定着の抑制には作用しなかった。しかし、*Pseudomonas aeruginosa*、*Clostridium difficile* 及びエリスロマイシン耐性 *E.coli* に対する定着の抑制を減弱させた。(参照 3)

(6) ヒトの経口投与試験

健康なヒトボランティアにエリスロマイシンを 3 週間経口投与 (3 g/ヒト/日) した結果、最終投与 2 日後に糞便中腸内細菌数が減少した (10^2 腸内細菌/g 未満)。糞便中の腸内細菌数は、投与中止後には投与前のレベルに回復した。

ヒトボランティア (18 名) にエリスロマイシンを 5 日間経口投与 (1、2 及び 3 g/ヒト/日) した結果、17 名で糞便 1 g 中の腸内細菌数が 1,000 分の 1 に減少した。全投与群で同様の影響がみられたが、最終投与 4 日後には腸内細菌数は投与前のレベルに回復した。(参照 3)

10. ヒトにおける知見

(1) 免疫反応

エリスロマイシンの過敏反応はヒトでは稀である。軽度の臨床徴候 (発疹、瘙痒、蕁麻疹及び血管性浮腫) が投与された患者の 0.5 % 未満に認められている。

エリスロマイシンに対するヒトの皮膚アレルギー反応は報告されているが、その発生率は低い。患者にステアリン酸エリスロマイシンを経口投与 (15 mg/kg 体重、錠剤) したところ、急性の呼吸反応を呈したが、この患者は血清中に IgE 及び非 IgE エリスロマイシン抗体を持っていたことからタイプ 1 及び 3 のアレルギー反応の関与が示唆された。

ヒトにステアリン酸エリスロマイシンを 3 日間投与 (500 mg/ヒト/日、錠剤) した場合、ヒトの多核白血球における持続的で異常な遊走が改善された。

エリスロマイシンにより溶血性貧血が引き起こされ、患者の血清中には抗エリスロマイシン IgM がみられた。

例外的ではあるが、エリスロマイシンが肝臓損傷の原因となることがあるとされている。肝臓損傷はマクロライドの代謝産物が肝細胞を変化させて起こる特殊なアレルギー反応によって引き起こされる。(参照 3)

(2) 胃腸への影響

ヒトでは、エリスロマイシンの経口投与の影響として最も一般的にみられるのが胃腸への影響であり、特に高用量投与時に、頻発性の腹痛、吐き気、嘔吐及び下痢が発現する。2 g/ヒト/日以上の高用量投与により、胃腸の異常が5～30%の患者に引き起こされる。これらの異常は最終投与24～48時間後に消失する。(参照 3)

(3) 肝毒性

肝毒性は主に成人で発現し、エリスロマイシンを1 g/ヒト/日の用量で10日間以上投与された患者や治療を繰り返した患者に最もよく発現する可能性がある。この肝毒性の半数は無症候性であるが、エリスロマイシンエステルを1 g/ヒト/日の用量で10～16日間以上にわたり投与された患者の12%に合併症が発症したと報告されている。

小児では、エリスロマイシンの投与(1.2 g/ヒト/日)でトランスアミナーゼの上昇がみられたが、0.6 g/ヒト/日の投与ではみられなかった。妊娠女性では、妊娠中3週間以上にわたりエリスロマイシンエステルを投与された97名中14名にASTの増加がみられた。ASTは投与中止後に通常のレベルに戻った。

可逆性の胆汁うっ滞性黄疸がエリスロマイシンの全ての形態(塩基、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、エチルコハク酸塩及びエステル)で発生するが、エリスロマイシンエステルでは胆汁うっ滞が生じる頻度がより高い。(参照 3)

(4) 聴神経障害

エリスロマイシンの高用量非経口投与により一過性の難聴がみられた。聴覚毒性反応はステアリン酸エリスロマイシン、プロピオン酸エリスロマイシン及びエチルコハク酸エリスロマイシンにおいてみられた。これらは投与中止数日後に回復し、高用量投与又は腎不全の高齢の患者ではより高頻度に発生した。(参照 3)

(5) 催奇形性

母親のエリスロマイシン使用と児の心臓異常リスクの関連性について調べられた。染色体異常と判明しているものを除く心臓血管異常の5,015例及び対照の小児57,730例が用いられた。

母親のエリスロマイシン使用と児の心臓血管異常との間に関連性が認められたが、これらの関連性については、おそらくある程度は、基礎疾患による交絡又は不十分な統計処理によるものであると考えられた。

210,799 組の親子を用いた生殖に係るコホート研究において、出生前の母親のエリスロマイシン使用と児の肥厚性幽門狭窄との関連性が評価された。その結果、妊娠 32 週又は妊娠期間中のどの時点においてもエリスロマイシンの出生前投与と児の肥厚性幽門狭窄との間に関連性はなかった。

妊娠中のヒトのエリスロマイシン経口投与に起因する催奇形性を評価する疫学調査が行われた。先天異常のある胎児又は新生児の母親 (22,865 名) のうち 113 名 (0.5 %) がエリスロマイシンを投与されていた。このケースコントロール研究では、妊娠 2~3 か月目におけるエリスロマイシンによる催奇形性は示されなかった。

妊娠初期にエリスロマイシンを摂取した女性と、その児を対象に、小児の心臓奇形のリスクについて調べられた。エリスロマイシン投与後の心臓血管の奇形及び幽門狭窄のリスクは妊娠初期にエリスロマイシンに暴露されることにより増加した。(参照 3)

III 食品健康影響評価

1. 国際機関における評価

(1) JECFA における評価

JECFA では、エリスロマイシンの ADI の設定において、毒性学的影響より微生物学的影響の方がより関連性が高いと考え、最も感受性の高い *Bifidobacterium* sp. の MIC₅₀ から、以下のとおり微生物学的 ADI (0.7 µg/kg 体重/日) が設定された。

$$\text{ADI} = \frac{0.0001^{*1} \times 220^{*2}}{0.5^{*3} \times 1^{*4} \times 60^{*5}} = 0.0007 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1: 最も感受性の高い属の MIC₅₀

*2: 結腸内容物

*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画—エリスロマイシンはヒトにおいて吸収されにくく、ラットの経口投与試験では約 37~43 %が消化管内及び便から回収されたことから、安全側に見積もって 50 %とした。

*4: 定着障壁の崩壊に係る微生物学的データにより安全係数は 1 とした。

*5: ヒト体重

一方、データの不足及び得られたデータの不確実性から信頼性のある毒性学的 ADI は設定できないとされ、毒性学的なエンドポイントと微生物学的 ADI (0.7 µg/kg 体重/日) を比較することにより、暴露マージンが検討された。毒性学的エンドポイントとして最も適切と考えられたのは、ラットを用いたステアリン酸エリスロマイシンの 2 年間発がん性試験で得られた LOAEL (210 mg/kg 体重/日) で、微生物学的 ADI はこの LOAEL に対し 30 万倍のマージンがある。

また、疫学調査から、ヒトに対する影響として、エリスロマイシンを投与されている母親の母乳を介して、出生後早期にエリスロマイシンに暴露された乳幼児に肥厚性幽門狭窄が発現する可能性があることが判明している。ヒトの治療用量を 500 mg/ヒト (8 mg/kg 体重/日) と仮定すると、微生物学的 ADI は 1 万倍以上のマージンがある。

以上のことから、JECFA では、これらの毒性学的影響については、残留エリスロマイシンによるリスクが生じるとは考えられないとし、エリスロマイシンの ADI として微生物学的 ADI である 0.7 µg/kg 体重/日を設定している。(参照 3)

(2) EMEA における評価

EMEA では、毒性学的 ADI は設定されておらず、エリスロマイシンの ADI として微生物学的 ADI が採用されている。

エリスロマイシンに最も感受性の高い *Bifidobacterium* sp. の MIC₅₀ (0.1 µg/mL) に、1 日糞便量 150 mL、腸内細菌叢が暴露される分画として 0.5、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、微生物学的 ADI が以下のとおり 0.005 mg/kg 体重/日と算定されている。(参照 4、6)

$$\text{ADI} = \frac{\frac{0.0001 \times 10^{*2}}{1^{*1}} \times 150^{*3}}{0.5^{*4} \times 60} = 0.005 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1：最も感受性の高い微生物の MIC₅₀ を使用することにより、1 とする。

*2：*in vitro* 及び *in vivo* の知見の差を考慮して 10 とする。

*3：1 日糞便量として 150 mL とする。

*4：腸内細菌叢が暴露される分画；ヒトデータより 0.5 とする。

2. 毒性学的 ADI について

エリスロマイシンは、各種遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、発がん性も認められないことから、ADI を設定することが可能と判断した。

しかしながら、エリスロマイシンについては、JECFA では、毒性学的データの不足及び不確実性から毒性学的 ADI を設定できないとしている。また、EMEA においても、毒性学的 ADI を設定しておらず、JECFA 及び EMEA では、エリスロマイシンの ADI として微生物学的 ADI を採用している。

また、3. において算出された微生物学的 ADI 0.0015 mg/kg 体重/日は、毒性試験で得られた最小の NOAEL であるラットの 68 週間慢性毒性試験の NOAEL 12mg/kg 体重/日に対し 8 千倍の-margin があり、ラットの 2 年間発がん性試験の LOAEL 210 mg/kg 体重/日に対し 14 万倍の-margin がある。この微生物学的 ADI は、毒性学的影響に対し十分な-margin が得られていることも考慮し、本調査会としては、エリスロマイシンの食品健康影響評価として微生物学的な影響に基づき ADI を設定することが適当であると判断した。

3. 微生物学的 ADI について

微生物学的影響については、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

エリスロマイシンのMIC_{calc}0.000204 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画0.5、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出すると、以下のとおりとなる。

$$\text{ADI} = \frac{0.000204^{*1} \times 220^{*2}}{0.5^{*3} \times 60^{*4}} = 0.0015 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1: 試験薬に感受性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限値

*2: 結腸内容物量

*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画—ヒトにおけるエリスロマイシンの経口投与による生物学的利用率は投与量の 50 %未満とされていること及び胃酸により分解され抗菌活性が低下することを考慮して 50%とした。

*4: ヒト体重

4. ADI の設定について

微生物学的 ADI の 0.0015 mg/kg 体重/日は、毒性学的な影響についても勘案されていると考えられることから、エリスロマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

エリスロマイシン 0.0015 mg/kg 体重/日

暴露量については、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 8 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等	
			JECFA	EMEA
マウス	14 日間亜急性毒性試験	0、580、1,160、2,300、 2,800、5,000 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	580 嗜眠、被毛粗剛	
	13 週間亜急性毒性試験	0、150、300、600、1,300、 2,600 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	600 体重低値	
	2 年間発がん性試験	雄：0、270、545 雌：0、 250、500 (塩不明・混餌)	設定できず 発がん性なし	
		0、350、700、1,400 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)		— 発がん性なし
	発生毒性試験	2,000 (エリスロマイシン・経口)	2,000 毒性影響なし 催奇形性なし	— 催奇形性なし
ラット	14 日間亜急性毒性試験	0、360、720、1,160、1,400、 2,250 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	720 体重低値	
	6 週間亜急性毒性試験	800 (エリスロマイシン、 PELS、ラクトビオン酸エリスロマイシン・経口)	— PELS 投与群：体重増加抑制、死亡率増加、肝内胆汁うっ滞、毛嚢萎縮 ラクトビオン酸エリスロマイシン投与群：ALP 増加、肝内胆汁うっ滞	— エリスロマイシン：毒性影響なし
	13 週間亜急性毒性試験	0、90、180、360 (エリスロマイシン・混餌)	360 毒性影響なし	
		90～370 (エリスロマイシン・経口)		— 毒性影響なし

	13 週間亜急性毒性試験 (続き)	0、60、120、240、480、1,000 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	60 嗜眠	
	3 か月間亜急性毒性試験	0、50、100、250、500 (エリスロマイシンエステル・経口)	— 毒性影響なし	
	68 週間慢性毒性試験	0、0.12、1.2、12 (チオシアン酸エリスロマイシン・混餌)	12 明確な毒性影響なし	
	2 年間発がん性試験	雄：0、180、370 雌：0、210、435 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	LOAEL：210 非腫瘍性の肝肉芽腫、骨髄の細網細胞過形成 発がん性なし	
		0、125、250、500 (エチルコハク酸エリスロマイシン・混餌)	— 発がん性なし	
	3 世代生殖発生毒性試験	0、1.05 (チオシアン酸エリスロマイシン・混餌)	生殖毒性なし 催奇形性なし	生殖毒性なし 催奇形性なし
	生殖発生毒性試験	0～125 (エリスロマイシン・経口)	125 生殖毒性なし 催奇形性なし	
ウサギ	31 日間亜急性毒性試験	100、200 (エリスロマイシン(塩不明)・経口)		— 毒性影響なし
イヌ	10 週間亜急性毒性試験	0、50、100、220 (エリスロマイシンエステル・経口)	220 毒性影響なし	
	13 週間亜急性毒性試験	0、50、75、100 (エリスロマイシン・経口)	100 毒性影響なし	
	3 か月間亜急性毒性試験	50～100 (グルコヘプトン酸エリスロマイシン・経口)		— 毒性影響なし

	1 年間慢性毒性試験	最初の 3 か月 : 0、50、75、100 その後 9 か月 : 100 (エリスロマイシン・経口)	— 毒性影響なし	
	12 か月間慢性毒性試験	50 (グルコヘプトン酸エリスロマイシン)		— 毒性影響なし
微生物学的 ADI		JECFA : 0.0007 mg/kg 体重/日 EMA : 0.005 mg/kg 体重/日		
微生物学的 ADI の設定根拠		JECFA : <i>Bifidobacterium</i> sp. の MIC ₅₀ 0.1 µg/mL EMA : <i>Bifidobacterium</i> sp. の MIC ₅₀ 0.1 µg/mL CVMP 算出式		
ADI		JECFA : 0.0007 mg/kg 体重/日 EMA : 0.005 mg/kg 体重/日		

PELS : プロピオニルエリスロマイシンエステルラウリル硫酸

— : 記載なし

〈別紙：検査値等略称〉

略称	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))
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))
CFU	コロニー形成単位
C _{max}	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IgE	免疫グロブリン E
IgM	免疫グロブリン M
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50 %発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
Vd	分布容積
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index 14th Edition,2006
3. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 57, ERYTHROMYCIN ,p31-66, 2006
4. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, ERYTHROMYCIN, SUMMARY REPORT (2),2000
5. エリスロマイシン製剤の承認申請添付資料の概要
6. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, ERYTHROMYCIN, SUMMARY REPORT (1),2000
7. APVMA:Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority, AUSTRALIAN RESIDUES MONOGRAPH FOR ERYTHROMYCIN. 1998
8. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, RESIDUE EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUGS. 66th meeting , ERYTHROMYCIN ,2006
9. 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査