

No. 13 ノボビオシン

ポジティブリスト制度施行に伴う
暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品
及び飼料添加物に係る食品健康影響評価
に関する調査

調査報告書

平成25年1月

(株) 東レリサーチセンター

目 次

ページ

1. 調査の概要	1
2. 作業内容	1
2. 1 専門家を選定等.....	2
2. 2 翻訳	2
2. 3 評価書の情報の整理	3
3. 調査期間	3
4. 調査結果	3

1. 調査の概要

ポジティブリスト制度導入に伴い、食品安全委員会において、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価が行われている。

国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（以下「JMPR」という。）及び FAO/WHO 合同添加物専門家会議（以下「JECFA」という。）と最新の評価を行っている欧州食品安全機関（以下「EFSA」という。）、欧州医薬品庁（以下「EMA」という。）の評価書が我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後、評価を行うべき農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）のうち、JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA の評価結果を有しているものについて、それぞれの評価書の翻訳を行うとともに必要な情報を整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

2. 作業内容

ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された農薬等のうち、平成24年度に要請される予定の物質のうち表1に示す物質を調査対象とし、JECFA 及び EMA における評価書の翻訳を行うとともに、必要な情報の整理を行った。

表 1 調査対象の農薬等

No.	物質名	用途
13	ノボビオシン	動物薬・抗生物質

2. 1 専門家の選定等

本調査では、5分野（①動物代謝、②植物代謝及び環境中運命（土壌中、水中、土壌残留）、③毒性（一般毒性、病理、発がん性）、④生殖発生毒性、⑤遺伝毒性）の専門家に、翻訳確認のご協力を頂いた。専門家一覧を表2に示した（五十音順）。

専門家の選定は、食品安全委員会事務局担当官殿の了解のもとに実施した。

表2 専門家一覧

分野	氏名	所属※
② 植物代謝及び環境運命	上路 雅子	日本植物防疫協会 顧問
① 動物代謝、③ 毒性	宇佐見 誠	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 第4室長
④ 生殖発生毒性	江馬 眞	(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
① 動物代謝	黒瀬 陽平	北里大学獣医学部 准教授
③ 毒性	三枝 順三	(独)科学技術振興機構 技術参事
⑤ 遺伝毒性	下位 香代子	静岡県立大学 環境科学研究所 教授
① 動物代謝	須藤 まどか	(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 栄養素代謝研究チーム長
③ 毒性	高木 篤也	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長
④ 生殖発生毒性	高橋 研	(財)残留農薬研究所 毒性部 生殖毒性研究室 主任
② 植物代謝及び環境運命 ③ 毒性	中田 晴彦	熊本大学大学院 自然科学研究科 准教授
⑤ 遺伝毒性	松元 郷六	(財)残留農薬研究所 毒性部副部長 兼 遺伝毒性研究室長
② 植物代謝及び環境運命	與語 靖洋	(独)農業環境技術研究所 有機化学物質研究領域 研究コーディネータ

(※平成25年1月現在)

2. 2 翻訳

JECFA 及び EMA における評価書の必要部分を原文に忠実に翻訳を行った。調査対象の評価書を表3に示した。

翻訳に際しては「食品の安全性に関する用語集（食品安全委員会第4版）」等を用いて翻訳し、原文に記載の略称等は英語での正式名称、日本語訳をまとめた表を作成した。

2. 1 に示した専門家には、専門分野に係る試験方法、試験結果等（数値及び単位を含む。）の専門的な表現、記述等について翻訳文の確認を依頼した。

表 3 調査対象の評価書

番号	物質名	評価書タイトル	文書番号 (物質名_発行機関_通し番号)
13	ノボビオシン	Novobiocin: Summary Report – Committee for Veterinary Medicinal Products	ノボビオシン _EMA_01
		Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some antibiotics (Twelfth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 430, 1969	ノボビオシン _JECFA_01

2. 3 評価書の情報の整理

JECFA 及び EMA における評価書の次の①～③の項目について情報の整理を行った。

- ① JECFA 及び EMA の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成。
- ② 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載。
- ③ JECFA 及び EMA の評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめ。該当する試験がない場合はその旨を記載。

3. 調査期間

平成 24 年 6 月 19 日～平成 25 年 1 月 31 日

4. 調査結果

表 1 に示した物質における評価書 (表 3) について「毒性試験とその結果の概要一覧」および「評価書の翻訳文」(以下、「和訳版」) を作成した。その結果を物質ごとに整理して、調査報告書にまとめた。

以上

添 付 資 料

評価書 (受領文書番号) : 2 報

- ノボジオシン _EMA_01
- ノボジオシン _JECFA_01

ノボビオシンの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : EMA, Novobiocin: Summary Report - Committee for Veterinary Medicinal Products)

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	マウス		LD50 : 1000 mg/kg体重	2	2
急性毒性 (経口)	ラット		LD50 : 3200 mg/kg体重	2	2
急性毒性 (腹腔内)	マウスおよびラット		LD50 : 260~370 mg/kg体重	2	2
急性毒性 (腹腔内)	モルモット		LD50 : 11.5mg/kg体重	2	2
急性毒性	マウス		60Co照射で殺菌したノボビオシンを含有する乳腺炎用製剤 LD50 : 600 ~ 800mg/kg体重	2	2
亜急性毒性 (経口、混餌投与)	マウス	投与量詳細の記載なし (90日間)	NOEL : 100 mg/kg体重 300 mg/kg体重 相当以上で用量依存的な卵巣重量の低下、1000 mg/kg体重でその他の毒性作用。	2	2
亜急性毒性 (経口、混餌投与)	マウス	投与量詳細の記載なし (90日間)	最高用量2100 mg/kg 飼料 (300 mg/kg 体重/日に相当) まで、投与関連の影響なし。	2	2
亜急性毒性 (経口、混餌投与)	ラット	投与量詳細の記載なし (8週間)	最高用量(385 mg/kg 体重/日に相当) まで、投与関連の影響なし。	2	2
亜急性毒性 (経口、ゼラチンカプセル)	イヌ	0、30、100、300 mg/kg 体重/日 (60日間)	NOEL : 30 mg/kg体重 最高用量で結腸粘膜に濃い橙色の変色。100 mg/kg以上で用量依存的に嘔吐が発生。	2	2
生殖発生毒性 : 3世代繁殖試験(2産/世代)	ラット	飼料中濃度で0、10、20 mg/kg、およそ0.1、2 mg/kg 体重/日相当 F3b 同腹児で衛星群を用いた出生前毒性試験、P2 世代親に 0、20、40 mg/kg 体重/日 (雌:繁殖 2週間前、雄:6週間前に投与開始)	最高用量、それぞれ2 mg/kg 体重および40 mg/kg体重でも、生殖能力または同腹児のパラメーターに影響は認められず。ノボビオシンは生殖能力または子宮内発育への有意な影響はないと結論。	2	2
生殖発生毒性 : 3世代繁殖試験	SD ラット	0、1、2 mg/kg (25ヶ月)	乳房線維腺腫のあるラットの数は1 mg/kg 体重/日を投与した雌で有意に増加、雄あるいは2 mg/kg 体重/日の用量を投与した雌ではなし。腫瘍ラット	3	3

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
			数は有意に増加せず。ノボビオシンナトリウムはラットにおいて発がん性なしと結論。		
遺伝毒性：突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌		突然変異誘発を誘発せず。	2	2
遺伝毒性：変異原性試験	マウスリンパ腫細胞		TK遺伝座における変異原性作用は認められず。	2	2
遺伝毒性：DNA修復試験	枯草菌		DNA修復を阻害せず。	2	2
遺伝毒性：染色体異常試験	チャイニーズハムスターV79細胞、ヒトの末梢血リンパ球		染色分体型異常を誘発。ヒトの末梢血リンパ球では染色体異常を増加させず。	2	2
遺伝毒性：不定期DNA合成 (UDS)	ラット胸腺細胞、脾細胞		胸腺細胞で増加、ラットの脾細胞では減少。	2	2
毒性学的ADI	ヒト		毒性学的ADI：0.020 mg/kg 体重 (すなわち 1.2 mg/人)。 <i>in vitro</i> 試験で見られた遺伝毒性作用が生体で起こるかどうか不確かなままであるが、ラットでは発がん毒性が報告されていないことを考慮、3世代試験で得られたNOEL 2 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用。	4	4
ADI	ヒト		ADI：1.25 µg/kg 体重 (すなわち 75 µg/ヒト)	6	6

動物医薬品委員会

ノボビオシン

サマリーレポート

(原文、1 ページ)

1. ノボビオシンは、糖ノビオース(sugar noviose)、クマリン部分、安息香酸誘導体という化学的に別々の 3 つの部分からなる抗生物質である。ノビオースとクマリン部分で構成される副構成要素はノベナミンと称され、クマリンと安息香酸誘導体で構成される副構成要素はノボビオシク酸と称される。動物医薬品ではノボビオシンは、単体または他の抗生物質との組み合わせで泌乳期と乾乳期の乳牛の乳腺炎の治療に乳房内注入投与される。推奨用量は 200 mg/分房である。

ノボビオシンはヒト医薬品にも広く使用されている。

2. ノボビオシンは主として静菌性化合物であるが、高濃度で殺菌特性を示す。ノボビオシンは *Staphylococcus* 属(ブドウ球菌)や *Streptococcus* 属(連鎖球菌)などのグラム陽性菌に特に有効性がある。β-ラクタマーゼ酵素に耐性がある。

静菌作用以外のノボビオシンの薬力学的特性についての情報は入手が可能でない。

3. マウスとイヌ、およびヒトにおける薬物動態試験が行われた。

ノボビオシンは胃のような酸性条件下で安定であり、消化管から急速に吸収される。イヌへの 10 mg/kg 体重での単回経口投与後、4 時間以内で最高血清濃度に達する一方で、マウスでは同様の投与の後 1 時間で最高血清濃度に達する。実験動物の経口投与での吸収率は約 30%である。

ノボビオシンは動物の体内で中程度代謝される。2 種類のヒドロキシル化異性体、ノボビオシンのエポキシド代謝物と抱合代謝物が *in vitro* と *in vivo* の両方で分離されている;しかしながら、組織と体液のどちらにおいても、親化合物が一貫した優勢分子である。

in vitro 比較試験により、イヌ、ウシとヒトでの代謝は質的に同等であることが示された。

ノボビオシン代謝の主な標的器官は肝臓であり、主な排出経路は胆汁である。投与経路に関わらず、肝臓/胆汁経路の排泄は非常に早い。よって、ノボビオシンとその代謝物の主な排出経路は糞便である。非常に少量のみ尿中に排泄される。10 mg/kg 体重の用量を単回経口投与したイヌでは、約 30%が 24 時間以内に糞便中に排泄されたが、尿中には 48 時間以内で 1%のみ排出された。

ノボビオシンのpKa値は 4.3 で (よってノボビオシンは血漿と乳中では大部分がイオン化される)、血漿アルブミン (ウシで 5 ~ 30 mg/ml: 92%、ヒトで 100 mg/ml: 99.2%)、乳(15~ 28%)、乳房組織ホモジネート(±40%)と高く結合し、分布の見かけ容積は比較的小さく(Vd ± 0.3 l/kg)、排出半減期は比較的短い(ウシで ±1.5 時間)。ノボビオシンが胸水、腹水、間接液および乳に拡散する濃度は、血漿中濃度より低い。例えば、用量 10 mg/kgのノボビオシンを乳牛に静脈内投与した 50 分後、乳中のC_{max} は 1.94 mg/mlで、血漿中では 41.3 mg/mlであった。

ウシでの薬物動態試験では、乳房内投与の後、ノボビオシンは乳房から素早く吸収され、胆汁と糞便中に主に親薬物として急速に排出される前に、肝臓にていくつかの代謝物に代謝される。ウシでは 5 つの代謝物が同定されている: 2 種類のヒドロキシル化異性体、エポキシド代謝物、硫酸複合体、グルクロナイド複合体の 5 種類である。6 種類目の二次代謝産物(ヒドロキシ化されたノボビオシンのカルボン酸誘導体)は、ウシの糞

便中からのみ分離された。総用量の約 2%が尿中、約 60%が糞便中に排出された。尿中で同定された化合物は親化合物のみであった。糞便中の親化合物は約 30% を占め、6 種類の代謝物で 28% (酸化代謝物: 15%~22%、硫酸複合体: 7%~ 15%、その他 4 種類の代謝物: 全体で 10%)であった。泌乳動物では総用量の約 20% が、全て親化合物のノボビオシンとして、乳中に排出された。

- マウスおよびラットの経口投与のLD₅₀値は、それぞれ約 1000 mg/kg 体重、3200 mg/kg体重であった。腹腔内投与のLD₅₀ 値はマウスおよびラットで 260 ~370 mg/kg体重の範囲であり、モルモットでの値は 11.5 mg/kg 体重であった。⁶⁰Co照射で殺菌したノボビオシンを含有する乳腺炎用製剤のマウスによる試験が行われた。算出したノボビオシンのLD₅₀値は 600 ~ 800 mg/kg 体重の範囲であった。
- 昔に実施されたマウスにおける 90 日間混餌投与試験(an old 90-day dietary study)では、用量依存的な卵巣重量の低下(dose-related decrease of ovarian weight)が 300 mg/kg 体重に相当する用量レベル以上で認められ、1000 mg/kg 体重でその他の毒性作用(other toxic effects)が認められた。NOEL は 100 mg/kg 体重であった。

2 回目のマウスにおける 90 日間混餌投与試験(second 90-day mouse dietary study)では、最高用量の 2100 mg/kg 飼料(300 mg/kg 体重/日に相当)まで、投与関連の影響はみられなかった。

ラットにおける 8 週間混餌投与試験では、最高用量(385 mg/kg 体重/日に相当)まで、投与関連の影響はみられなかった。

イヌにおける 60 日間経口投与試験(ゼラチンカプセル)では、0、30、100、300 mg/kg 体重/日で投与し、最高用量で肉眼的に結腸粘膜に濃い橙色の変色(orange discoloration of the colonic mucosa)が認められた;300 mg/kg では尿パラメーターに変化(蛋白尿、ブロモサルファレインとフェノールスルホンフタレイン保持の上昇(increased retention of bromosulphalein and phenolsulfonphthalein))がみられたが、動物数が少なく(各試験群で雌 2 匹と雄 1 匹)、意味のある統計学的分析の実施は阻まれた。用量依存的な嘔吐(vomiting)の発生が 100 mg/kg とそれ以上でみられたが、低用量群と対照群ではみられなかった。よって、NOEL30 mg/kg 体重/日が留保された。

- GLP 以前の 3 世代試験(2 産/世代)において、3 群のラットにノボビオシンを飼料中濃度で 0、10、または 20 mg/kg、およそ 0、1、および 2 mg/kg 体重/日相当の用量で混餌投与した。F3b 同腹児について衛星群を用いた出生前毒性試験が 3 世代繁殖試験の一部に組み込まれた:この試験では、P2 世代の雌親と雄親に上記用量の 20 倍の用量(すなわち、0、20、または 40 mg/kg 体重/日)(訳注:原文は mg/kg/bw day となっているが、スペルミスと思われる)を投与し、雌は繁殖の 2 週間前に、雄は 6 週間前に投与を開始した。試験が行われた最高用量、すなわちそれぞれ 2 mg/kg 体重および 40 mg/kg 体重でも、生殖能力または同腹児のパラメーターに影響は認められなかった。ノボビオシンは生殖能力または子宮内発育への有意な影響はないと結論された。
- ノボビオシンは細菌の DNA ジャイレースを阻害し、その結果として DNA 複製を阻害する。哺乳類の細胞でそれに相当する酵素(トポイソメラーゼ II)を同程度に阻害するには非常に高い濃度(1000 倍)が必要とされる。ノボビオシンは特定の *in vitro* ヒト細胞(リンパ球と線維芽細胞)の修復系 DNA 合成も阻害する一方で他の細胞は(ノボビオシンに対し)耐性がある(ヒトの角化細胞とチャイニーズハムスターの卵 *Salmonella typhimurium*(ネズミチフス菌)TA1535、TA100、TA1537、TA1538、TA102、TA98 および大腸菌)。L5178 マウスリンパ腫細胞の TK 遺伝座における変異原性作用は認められなかった。ノボビオシンは枯草菌の DNA 修復を阻害しなかった。

チャイニーズハムスター V79 細胞の細胞遺伝学的影響についていくつかの試験が行われた。ノボビオシンは染色分体型異常を誘発した。ノボビオシンはヒトの末梢血リンパ球では染色体異常を増加させなかった。ノボビオシンはヒトの末梢血リンパ球および V79 細胞で行われた試験の 1 つで、姉妹染色分体交換(sister chromatid exchange)を誘発した。不定期 DNA 合成(UDS)はラットの胸腺細胞で増加したが、ラットの脾細胞では減少した。

ノボビオシンは特定の細胞株において DNA 合成と修復に相互作用し、染色体異常、姉妹染色分体交換、不定期 DNA 合成を起こすと結論される。しかし、ノボビオシンが DNA に損傷を与える、または遺伝子突然変異を起こすというエビデンスはない。

in vivo の試験は入手可能なものはなかった。よって、*in vitro* で示された遺伝毒性作用が *in vivo* で発現するかどうかは不確かのみである。

8. 一群雄 50 匹および雌 50 匹の SD ラットを用いた 25 ヶ月の試験で、0、1、2 mg/kg 体重/日相当の用量のノボビオシンナトリウムを混餌投与した。繁殖、妊娠、授乳期間を通して同じ用量を雌親と雄親に混餌投与した 3 世代生殖試験の F1 世代から、ラットを得た。乳房線維腺腫のある(with mammary fibroadenomas)ラットの数は 1 mg/kg 体重/日の用量を投与した雌で統計学的に有意に増加したが、雄あるいは 2 mg/kg 体重/日の用量を投与した雌ではなかった。その他の腫瘍のあるラットの数は有意に増加しなかった。ノボビオシンナトリウムはラットにおいて発がん性はないと結論された。
9. 十分な範囲のヒト腸管内菌叢の代表的細菌種(全体で 100 菌種を試験)での *in vitro* 試験で、最も感受性の高い属 (*Lactobacillus* と *Bifidobacterium*) の最小発育阻止濃度(MIC₅₀)は 0.25 µg/ml であった。

ヒトの消化管に存在する最も感受性の高い嫌気性細菌に対して、ノボビオシン代謝物の MICs は親化合物ノボビオシンの MICs よりも一貫して高かった (4~32 倍)。したがって、代謝物の抗菌活性は親化合物よりもかなり低い。

10. 乳中に存在する様々な濃度のノボビオシンがヨーグルト、チーズやバターミルク/サワークリーム製品に使用される細菌スターターカルチャーの性能に与える影響を、スターターカルチャーの増殖試験を用いて測定した。0.39 µg/ml の濃度では、チーズやヨーグルト製品に対する悪影響は認められなかった。
11. 遺伝毒性の特異的試験は行われていない。

反復投与の毒性試験では、標的器官や免疫機能に関連する血液学的パラメーターの変化は認められていない。ノボビオシンはヒト患者に対して免疫過感作反応をおこす。

12. ノボビオシンは本来、推奨用量 1000~2000 mg/人/日 (およそ 16.6~33.3 mg/kg 体重) で、ヒトでの経口使用の目的で開発された。

ヒト患者におけるノボビオシンの薬物動態は、実験動物との有意な違いを示さない。ノボビオシンは、薬効用量域での経口投与後、急速に吸収され、2~4 時間で最大血清値となる。ノボビオシンは血清たんぱく質と結合し、腸肝循環により再び腸に戻る。

推奨用量での副作用には一過性の軟便または下痢が含まれる。しかし、広範な治療的使用後、重度の消化器障害をおこす有意な可能性は報告されていない。50 mg/kg 体重の用量を投与した幼児に高ビリルビン血症が認められた。ノボビオシンのヒトの治療用途における最も一般的な副作用は過敏症の現象とされる皮膚発疹である。そのような皮膚発疹は紅斑性発疹(erythematous)、蕁麻疹(urticarial)、丘疹性皮疹(maculopapular)、猩紅熱様発疹(scarlatiniform)が一般的で、治療用途で投薬した人の 7~20% に少なくとも投薬 1 週間後に発症する。少数例でのみ、ノボビオシンを再度投与したときにそのような発疹が再発し、多くの症例において他の併用される医薬品の寄与は除外されていない。患者に 1g のノボビオシンを毎日 12 日間(33.3 mg/kg 体重)投与した時、2 g を毎日 6 日間以上 (66.7 mg/kg 体重)投与した場合と比較して大幅に皮膚発疹の症例が低下したため、皮膚発疹の発症は用量依存性と思われる。しかし、過敏症反応は 20 mg/kg 体重の低用量を 10 日以上経口投与した患者に認められた。入手可能なエビデンスからは 10 mg/kg 体重を下回る用量によるヒトへの過敏症反応の有意な危害を与えがたいことが示唆されている。ヒトの治療用途によるアナフラキシーは報告されていない。ヒトの NOEL は同定されなかった。

13. *in vitro* 試験で見られた遺伝毒性作用が生体で起こるかどうかが不確かなままであるが、ラットでは発がん毒性が報告されていないことを考慮し、3 世代試験で得られた NOEL 2 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI 0.020 mg/kg 体重 (すなわち 1.2 mg/人) が確立された。
14. 微生物学的リスクの評価のため、CVMP が推奨する公式が使用されている。

$$\text{ADI} = \frac{\text{最も感受性の高い生物のMIC}_{50} \times \text{CF2}}{\text{CF1}} \times \frac{(\mu\text{g/ml}) \times \text{1 日の糞便の量(150 ml)}}{\text{微生物が利用できる経口投与量の割合} \times \text{ヒトの体重 (60 kg)}} \quad (\mu\text{g/kg 体重})$$

上記の公式および、ヒト腸管内菌叢阻害の *in vitro* データに基づき、微生物学的 ADI は下記の通り算出された。

$$\text{ADI} = \frac{0.25 \times 2}{1.0 \times 60} \times 150 = 1.25 \mu\text{g/kg 体重 i.e.} = 75 \mu\text{g/人}$$

下記の通り仮説が用いられた:

- CF1 = 1 最も感受性の高い MIC₅₀ が算出に使用され、染色体とプラスミド媒介性の耐性のエビデンスがなかったため。
 - CF2 = 2 MICs 値は接種サイズ(size inoculum)に応じて 2 ファクターで増加したことを考慮し、MICs における接種密度の影響。
 - 150 g は 1 日の糞便の重量だった。
 - 0.25 μg/ml = 試験をした最も感受性の高い属(*Bifidobacterium*)の MIC₅₀。
 - 1.0 = 腸肝循環があり、投与された化合物はほぼ完全に糞便中に排出されたため。
15. ノボビオシンを含有する様々な異なる製剤を用いて乳中と組織内の残留試験がいくつか行われた。これら残留試験の多くは、ノボビオシンと他の抗生物質、例えばペニシリンなどの組み合わせで行われた。微生物学的に活性のある残留物のみ、従来の微生物学的プレート試験で測定された。乳および組織とも、これらの方法の微生物学的活性残留物の検出限界は 100 μg/kg のオーダーであった。これら抗生物質の薬物動態的特徴はノボビオシンの動態に有意に影響するとみなされなかった。

1 シリーズ目の泌乳牛試験では、投与後 96 時間で可食組織の残留物は常に 100 μg/kg を下回っていた(それより前の屠殺時点の情報は入手可能でなかった)。ノボビオシンの残留物は投与後 60 時間で回収されたほとんどの検体で検出されなかった。乾乳期のウシで行った 3 種類の試験では投与後約 30 日で回収された可食組織から残留物は検出されなかった。

2 シリーズ目の乳および組織の残留物消失試験は、HPLC 法を使って解析が行われた。乳の消失試験では、16 頭のウシ(8 頭の高乳量牛と 8 頭の低乳量牛)の 4 つの分房全てに 150 mg ノボビオシン/分房の用量で 2 回、24 時間間隔で投与 (最大投与計画(maximum treatment regimen))した後、乳中のノボビオシンの消失は非常に急速であった。2 回目の注入後の最初の搾乳時の乳中のノボビオシンの平均濃度は

11 525 µg/L (範囲: 3901 ~ 3980 µg/L)、2 度目の搾乳時のノボビオシンの平均濃度は 776 µg/L (範囲: 96.6 ~ 3204 µg/L)、3 回目の搾乳時のノボビオシンの平均濃度は 93.2 µg/L (範囲: 20.1 ~ 438 µg/L 未満)であった。4 回目の搾乳時は、ノボビオシンの残留物は高乳量牛で定量できず、全ての濃度は定量限界 (20 µg/L)を下回った。低乳量牛の乳中のノボビオシンの残留物濃度は 20 µg/L 未満~71 µg/L の幅があった。最後の注入後 5 の回目の搾乳時は(58 時間)ノボビオシンの残留物は定量できなかった (定量限界以下)。

組織の消失試験で、20 頭の泌乳牛の 4 つの分房それぞれに 24 時間間隔で 2 回、150 mg のノボビオシンを投与した。最後の投薬後、12 時間、1 日、2 日、4 日、8 日のそれぞれの時点で 4 頭のウシを屠殺した。HPLC 法による可食組織の親化合物ノボビオシンの残留物の解析で、12 時間目にもみ定量可能な濃度 (同解析法の定量限界 36 µg/kg 以上)が、肝臓(4頭のウシのうち3頭で濃度はそれぞれ42、70、49 µg/kg)、腎臓 (4 頭のウシのうち 1 頭: 50 µg/kg)、脂肪 (4 頭のウシのうち 1 頭: 58 µg/kg)から検出された。痕跡程度の 2 種類の代謝物(1 種類のヒドロキシル化異性体とエポキシド、濃度は約 20µg/kg)もまた肝臓で検出された。親化合物ノボビオシンの残留物はいずれの時点でも筋肉では検出されなかった(検出限界 18 µg/kg)。最終投与後 24 時間後までに、可食組織には測定可能な濃度の親化合物ノボビオシンは検出されず、また同じ時点での肝臓や腎臓組織でもノボビオシン代謝物は検出可能でなかった。

16. 残留物試験では、乳房内投与後、親化合物が乳中の唯一の残留物であった。乳房内投与後 24 時間目の可食組織中にはノボビオシンまたはその代謝物の残留は認められなかった。

よって、ノボビオシンは乳中の標識残留物とみなすことができ、乳中と組織の標識残留物(ノボビオシン)と総残留物の比率を検討する必要はない。

17. 欧州共同体における医薬品に関する規則(the Rules Governing Medicinal Products in the European Community)の Volume VI に従って完全に検証された HPLC 法が、乳について検出限界 15.7 µg/L 、定量限界 20 µg/L で入手可能である。リンコマイシン、ネオマイシン、ポリミキシン B、ジヒドロストレプトマイシン、セフチオフル、ペニシリンに関する特異性が確立されている。

組織中のノボビオシンをモニタリングする分析法も入手可能である。

結論と勧告(原文、6 ページ)

下記を考慮した:

- ADI 1.25 µg/kg 体重 (すなわち 75 µg/ヒト) が確立された。
- 親化合物は乳中の標識残留物であり、乳中の総残留物の 100% を占める。
- 乳房内投与後、24 時間目において、泌乳牛の可食組織でノボビオシンまたはその代謝物の残留は認められなかった。
- 乳の分析法は十分に検証されている。

動物医薬品委員会は以下の表に従い、委員会規則(EEC)No. 2377/90 の附属書(Annex) I にウシの乳用のノボビオシンを含めることを勧告する。

薬理的活性物質	マーカー残留物	動物種	MRLs	標的組織	その他規定
ノボビオシン	ノボビオシン	ウシ	50 µg/kg	乳	

乳を除く他の組織については、以下の表に従い、ノボビオシンを委員会規則(EEC) No. 2377/90 の附属書(Annex) II に含めることを勧告する。

薬理的活性物質	動物種	その他規定
ノボビオシン	ウシ	乳を除き、乳房内投与のみ及び全ての組織に対して使用

この 最大残留基準値(MRL)値に基づいて、一日摂取量は微生物学的 ADI の 100%とする。

原文目次

SUMMARY REPORT	1
Conclusions and recommendation.....	6

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
MRL	Maximum residue level	残留基準
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量

ノボビオシンの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JECFA, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some antibiotics (Twelfth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 430, 1969)

一覧表に記入すべき毒性情報はなかった。

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)

ノボビオシン (原文、43 ページ)

ノボビオシンは *Streptomyces niveus* または類縁細菌の増殖により産生される。グラム陽性菌といくつかのグラム陰性菌に対して活性がある。

用途 (原文、43 ページ)

食品添加物として：	使用されない
食品環境中：	使用されない
成長目的の飼料添加物として：	使用されない
動物医薬品中：	使用
ヒト医薬品中：	使用

ノボビオシンは、乳畜の乳腺炎(mastitis)や家禽類のブドウ球菌感染症の治療において、単独または他の抗生物質と組み合わせて治療薬として用いられる。ノボビオシンの最も有用な用途は、おそらく他の抗生物質に耐性のあるブドウ球菌感染症の治療である。

生物学データ (原文、43 ページ)

直接的な生物学的作用

ノボビオシンの直接毒性は十分に記録されている。胃腸障害(gastrointestinal upsets)、肝機能異常(hepatic dysfunction)と皮膚の黄変(yellow discolouration of the skin)が報告されている。^{1,2}

その他の生物学的作用

アレルギー反応。過敏反応の報告は頻出している。1 つの報告³では、斑状または丘疹性の皮疹がノボビオシンで治療した患者 1037 人のうち 89 人 (8.4%) に発症した。

微生物耐性。ノボビオシンに対する微生物耐性は急速に現れる⁴。培養では、感受性は一継代で 10 倍から時折 30 倍以上、低下しうるということがわかった。その他既知の抗生物質との交差耐性はないようである⁴。

評価とコメント (原文、44 ページ)

¹ Macey P.E. & Spooner, D.F. (1964) Novovicin. In: Schnitzer, R.J & Hawking, F. (ed.), Experimental chemotherapy, vol. 3, New York, Academic Press.

² Welch, H. et al. (1956) Antiviot. Med., 3, 27; Cox, R. P. et al. (1959) New Engl. J. Med., 261, 139.

³ Grater, W. c. (1962) Ann. Allergy, 20, 480.

⁴ Kirby, W. M. M. et al. (1956) Arch. Intern. Med., 98, 1.

食品中の残留許容量

ノボビオシンを使用する場合、人間が消費する食品中に検出可能レベルの残留物を生じさせることは認められない。委員会で推奨されている手法（4 ページ参照；訳注 原文のページ）の使用により、食品中の残留物が次に示す制限値（ppm）を超えない事を確実にできるだろう：乳 0～0.15、肉 0～0.5、卵 0～0.1。

残留物の影響

微生物学的影響 ノボビオシンへの耐性は急速に生じるが、他の抗生物質への交差耐性はない。しかし、ノボビオシンは動物および人間の医薬品において特殊な用途でのみ使用されるため、耐性については問題を呈していない。

毒性影響 ヒトにおいて毒性影響を引き起こすには上記に示される値よりもはるかに高い値を必要とする。

アレルギー反応 上記に示される値より高い値では、ノボビオシンはアレルギー反応を起こす可能性がある。

勧告（原文、44 ページ）

ノボビオシンは専門家の監督の下で耐性ブドウ球菌感染症の治療のために備蓄されるべき(should be reserved)である。

原文目次

Novobiocin	43
Uses	43
Biological data	43
Evaluation and comments	44
Recommendation	44