



府 食 第 2 3 4 号
平成 1 7 年 3 月 9 日

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭 殿

動物用医薬品専門調査会
座長 三森 国敏

ピルリマイシンに係る食品健康影響評価について

平成 16 年 12 月 3 日付 厚生労働省発食安第 1203002 号をもって厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長に意見を求められたピルリマイシンの食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

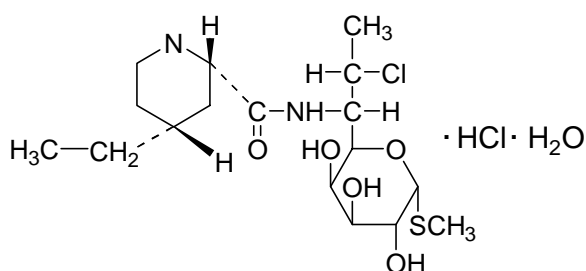
(別添)

ピルリマイシンの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1) 物質名⁽¹⁾

ピルリマイシン塩酸塩水和物(pirlimycin hydrochloride hydrate)



分子式 : $C_{17}H_{31}ClN_2O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量 : 465.43

常温における性状 : 白色の結晶性粉末

融点 : 210.5 ~ 212.5

溶解度 : 70 g/L (pH 4.5)、3 g/L (pH 13)

蒸気圧 : nonvolatile

(2) 効能・効果⁽²⁾

ピルリマイシンは、リンコサミド^aを含むMLS抗生物質^bの一群で、同系統の薬物としてはリンコマイシン、クリンダマイシン等がある。主としてグラム陽性菌に対して有効であり、作用機序は細菌細胞の70Sリボソームの50Sサブユニットに結合してペプチドトランスフェラーゼを阻害することにより、蛋白質合成を阻害するものと考えられている。一般的な乳房炎^cの病原菌である *Staphylococcus* 属 (*S. aureus*) および *Streptococcus* 属 (*S. agalactiae*、*S. uberis*、*S. dysgalactiae*) 等のグラム陽性菌に対して有効であることから、動物用医薬品としては、乳房炎の治療に用いられている。

(3) その他⁽²⁾

本剤は、国内における承認はないが、米国、ニュージーランド等では泌乳期の乳牛の潜在性^dおよび臨床型乳房炎の治療、EU(英国、ドイツ、フランス等)では、泌乳期の乳牛の潜在性乳房炎の治療を目的として使用されている。米国・ニュージーランドにおける用法・用量は、乳牛の1分房当たりピルリマイシンとして50 mgの用量を24時間間隔、2回の乳房内注入投与で、休薬期間は米国では牛:9日、牛乳:36時間、ニュージーランドでは牛:10日、牛乳:60時間である。EUにおける用法・用量は、乳牛の1分房当たりピルリマイシンとして50 mgの用量を24時間間隔、8回の乳房内注入投与で、休薬期間は牛:23日、牛

^a リンコサミン(6-amino-6,8-dideoxyoctose)を含む抗生物質の一群。

^b Macrolide, Lincosamide and Streptogramin の略。これらは構造的に異なるが、すべて70Sリボソームの50Sサブユニットに作用する。

^c 乳腺の炎症。ほとんどは細菌の感染による。臨床徴候としては、乳腺の疼痛、発熱、腫脹、乳の異常が含まれる。⁽³⁾

^d 乳汁中の細胞数異常、臨床病理学的数値の異常によってのみ認められる乳房炎。⁽³⁾

乳：5日である。なお、FDA(1993年)、EMEA(1998年)、JECFA(2004年)においてすでに評価されており、それぞれ10、6、8 µg/kg 体重/日(2004年)のADIが設定されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 吸収・排泄

【ラットにおける経口投与試験】⁽⁴⁾

Sprague-Dawley系ラット(雌雄各6匹)に¹⁴C標識ピルリマイシンを経口投与(29mg/kg体重、5日間)し、尿中、糞中への回収率を測定した。

総投与量に対する回収量の比率は、尿中が約5%(雄4.5%、雌6.4%)、糞中が約60%(雄62.8%、雌58.8%)であった。

【ヒトボランティアにおける経口投与試験】

5名の健常ボランティア男性における経口投与(50, 125, 250, 500mg/ヒト)において、50mgの投与では血漿中からピルリマイシンは検出できなかったが、その他の用量における T_{max} は投与量にかかわらず4時間、 C_{max} はそれぞれ、0.1, 0.2, 0.6 µg/mLであった。投与後24時間までの尿中から2.8~6.9%が、72時間までの糞中から29~34%が回収された。⁽⁵⁾

健常男性におけるカプセルあるいは溶液を用いた経口投与(125mg/ヒト；各5名)において、 C_{max} はカプセルで0.11 µg/mL、溶液で0.18 µg/mLであった。48時間までの尿中回収率はカプセルで4.4%、溶液で7.3%であった。⁽⁶⁾

【泌乳牛における乳房内投与試験】

泌乳牛(12頭)を用いた¹⁴C標識ピルリマイシンの乳房内投与(1分房当たり200 mg×4分房、24時間間隔2回)における C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、AUCは次の通りであった。血液試料は第1回投与後96時間(第2回投与後72時間)まで17時点で採取された。

乳房内に投与されたピルリマイシンは大部分が投与後12時間以内に排泄され、これらは血中に移行せずに排泄されたものと考えられたが、一部は血液/乳房を介して全身の組織循環に入り、2相性の薬物動態が認められた。 T_{max} は第1回投与時が9~12時間、第2回投与時が6~12時間、 C_{max} は第1回投与時が平均0.083 µg/mL、第2回投与時が平均0.131 µg/mLであった。第2回投与時は第1回投与時の影響があり、約1.5倍であった。 $T_{1/2}$ (相)は平均2.89時間、 $T_{1/2}$ (相)は37.6時間であった。血中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₁₂₀)は2.269~7.114 µg·hr/mLであった。

最終投与後4, 6, 14及び28日休薬し、その間それぞれ3頭について乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中への回収率が測定された。

総回収率には休薬による明確な差は認められず、平均総回収率は乳汁に約50%、尿中に約10%、糞中に約24%であった。⁽⁷⁾

泌乳牛(23頭)に¹⁴C標識ピルリマイシンを乳房内投与(1分房当たり50 mg、24時間間隔2回)し、最終投与後6, 10, 14, 18日までそれぞれ5頭(14日のみ8頭)について乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中への回収率が測定された。

総投与量に対する回収量の比率は、乳汁中が50.7%、尿中が12.7%、糞中が27.6%であった。⁽⁸⁾

【泌乳牛における静脈投与試験】⁽⁹⁾

泌乳牛(3頭)を用いた¹⁴C標識ピルリマイシンの単回静脈内投与(800 mg/頭)における $T_{1/2}$ (相)は0.16~0.27時間、 $T_{1/2}$ (相)は10.8~23.1時間であった。

総投与量に対する回収量の比率は、乳汁中が4.3%、尿中が26.5%、糞中が47.0%であった。

(2) 代謝

【ラットにおける体内分布】⁽⁴⁾

Sprague-Dawley系ラット(雌雄各6匹)を用いた¹⁴C標識ピルリマイシンの経口投与(29mg/kg体重、5日間)において、投与終了時(投与終了後2-4時間)の組織中濃度は肝臓で最も高く、ついで腎臓、筋肉、脂肪であった。肝臓中の放射活性に対する化合物の割合は、ピルリマイシンが(雄57%、雌76%)、ピルリマイシンスルホキドが(雄42%、雌21%)で代謝物の割合は雄でより高かった。

【泌乳牛における体内分布】

¹⁴C標識ピルリマイシン(1分房当たり200 mg×4分房)を24時間間隔で2回、泌乳牛(12頭)に乳房内投与し、第2回投与後4、6、14、28日に各3頭を用いた肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の残留量が総放射活性により測定されている。組織中濃度は調査されたいずれの時点においても肝臓で最も高く、ついで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少した。⁽⁷⁾

¹⁴C標識ピルリマイシン(1分房当たり50 mg×4分房)を24時間間隔で2回、泌乳牛(23頭)に乳房内投与し、第2回投与後6、10、14、18日に5頭(14日のみ8頭)を用いて肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の残留量が総放射活性により測定されている。組織中濃度は肝臓で最も高く、ついで腎臓であった。最終投与後18日の時点の筋肉、脂肪中の濃度は0.005µg-eq/gであった。⁽⁸⁾

【泌乳牛における乳汁、肝臓、尿、糞中の代謝物】

¹⁴C標識ピルリマイシン(1分房当たり200 mg×4分房)を24時間間隔で2回、泌乳牛(12頭)に乳房内投与し、第2回投与後4、6、14、28日に各3頭を用いて組織を採取した。また、それまでの間乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取した。採取された総サンプルの尿、糞、乳汁、肝臓中それぞれの代謝物の平均存在比は次のとおりであった。

尿中では、ピルリマイシン未変化体が80.6%、ピルリマイシンスルホキドが8.0%、未同定の極性物質1が3.8%、2が6.7%、その他0.4%であった。糞中ではピルリマイシン未変化体が44.6%、ピルリマイシンスルホキドが1.5%、未同定の極性物質1が32.2%、2が17.8%、その他2.6%であった。肝臓中ではピルリマイシン未変化体が21.9%、ピルリマイシンスルホキドが76.5%であった。乳汁ではピルリマイシン未変化体が90.0%以上を占めていた。⁽¹⁰⁾

未同定の極性物質について、MS及びNMRを用いて同定が試みられ、これらはピルリマイシン又はピルリマイシンスルホキドのリボヌクレオチド付加体であると結論されている。著者は、これら極性物質は主として糞中から検出されていることから、消化管中の微生物による代謝によって生成され、尿中からの検出については採取時に混入したものと推測している。⁽¹¹⁾

2-2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験^{(12),(13)}

Sprague-Dawley 系ラット(雌;各3匹)を用いた試験において、経口投与では2000 mg/kg 体重までの2回の塩酸ピルリマイシンの投与で死亡は認められなかった。腹腔内投与では300 mg/kg 体重では2回の投与で死亡は認められなかったが、2000 mg/kg 体重では全例が死亡した。これらより、概略のLD₅₀値は経口投与で5000 mg/kg 体重、腹腔内投与で500 mg/kg 体重と推定された。

(2) 亜急性毒性試験

【ラットを用いた30日間亜急性毒性試験】⁽¹⁴⁾

5~6週齢のSprague-Dawley系ラット(雌雄各10匹/群)を用いた胃挿管による強制経口(0, 50, 160, 500 mg/kg 体重/日)投与における30日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、特に投与に起因した異常は認められなかった。また、160 mg 投与群の雌雄各1例が死亡したが、この他投与に起因した死亡例は認められなかった。

体重変化は対照群と概ね同様であったが、雌の50mg 投与群の14日以降、500mg 投与群の21日以降では軽度増加していた。摂餌量も対照群と概ね同様であったが、全ての投与群で雄の21-28日、雌の7-21日の間、軽度な増加がみられた。

血液学的検査では、雄の全ての投与群で用量依存性はなかったが白血球数の減少が認められた。500mg 投与群の雄でMCH、雌で単球の増加が認められた。

血液生化学的検査では、雄の全ての投与群でBUNの増加、雌の全ての投与群でALTの上昇が認められた。雄の160mg以上の投与群で無機リン酸の増加、雄の500mg 投与群でAST、ALT及びアドレナリンの上昇が認められた。

臓器重量では、500 mg 投与群の雄で副腎重量の軽度な増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査は、500mg 投与群と対照群について実施されたが、500mg で明確な病変が認められた胃については160mg 投与群についても実施されている。500mg 投与群では雌雄で表層及び深部の粘膜層に限局性の炎症病変が認められた。非腺胃部の病変は、通常腺胃部の近傍で認められ、角質層の境界面に限局した多形核貪食細胞の集合や、時折初期膿疱の形成が認められた。上皮は肥厚し、まれにびらんが認められ、病変部位の境界縁^eは伸長していた。真皮には単球及び好酸球の浸潤が認められた。腺胃部では主として単球と好酸球の粘膜下織への浸潤であった。また、肝臓の電子顕微鏡検査(各群雌雄3例ずつ実施)では、500mg 投与群で肝細胞のミエリン小体^fの存在およびリソゾームの増加が認められた。

本試験におけるNOAELは求められなかった。

【ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁵⁾

約5週齢のSprague-Dawley系ラット(雌雄各20匹/群)を用いた胃挿管による強制経口(10, 30, 100, 300 mg/kg 体重/日)投与における91日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察、体重変化では、特に異常は認められなかった。また、100 mg 投与群の雄1例及

^e 前胃と腺胃の境界。境界縁は前胃粘膜の隆起であるが、これにより前胃と腺胃は明瞭に区分できる。

^f リソゾーム内に脂質が蓄積したもの。

び300 mg 投与群の雄2例が失技のため死亡したが、この他投与に起因した死亡例は認められなかった。また、雄として群分けされていた30 mg 投与群の1例が、投与1週に雌であることが判明したため、試験から除かれた。

体重変化では、300mg 投与群の雌で一時的な体重の増加が認められたが、この間の増体重に変化は無く、最終体重にも変化は認められなかった。

摂餌量では、300 mg 投与群の雌において対照群と比べて試験期間を通じて、100 mg 投与群の雌においてほとんどの期間で有意な増加が認められたが、体重変化との間に明確な相関関係はなかった。雄の全ての投与群と30 mg 投与群の雌においても散発的な摂餌量の増加が認められた。

眼検査には投与に起因した異常は認められなかった。

血液学的検査では、30mg 以上投与群の雄でMCHの増加、100mg 以上投与群ではMCVの増加が認められた。

血液生化学的検査では、30 mg 以上の投与群の雄で総蛋白質、グロブリンの低下が認められた。アルブミンについては30及び300mg 投与群の雄で低下が認められ、100mg 投与群の雄でも低下が認められたが、統計学的には有意でなかった。総蛋白質量の低下は100 mg 投与群の雌でも認められた。100mg 以上投与群の雄及び300mg 投与群の雌でBUNの増加が認められた。ALTの上昇は雄の300mg 投与群のみで認められ、ASTに変化は認められなかった。また、300mg 投与群の雄でカルシウムの減少が認められた。

尿検査では300mg 投与群の雄で尿量の増加、雌でpHの低下が認められた。

臓器重量では、100 mg 以上の投与群の雄で肝臓の絶対重量の減少、30 mg 以上投与群の雄で肝臓の相対重量の減少が認められた。雌では300mg 投与群で腎臓の絶対重量の増加が認められた。

剖検および病理組織学的検査では、100mg 投与群の雌1匹で乳房腺がんが認められたが、用量相関性はなく、投与に起因するものではないと考えられた。他に異常は認められなかった。

本試験におけるNOAELは10 mg/kg 体重/日であった。

【イヌを用いた30日間亜急性毒性試験】⁽¹⁶⁾

13～17ヵ月齢のビーグル犬(雌雄各2匹/群)を用いた強制経口投与(30、100、300 mg/kg 体重/日;半量ずつ1日2回投与)による30日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、投与はゼラチンカプセルを用いて行い、対照群には乳糖(300 mg/kg 体重)入りのカプセルを同様に投与した。

一般的な臨床症状観察では、300 mg 投与群の雌で嘔吐、流涎が認められたが、同用量投与群の雄やその他の群では認められなかった。また、嘔吐、流涎が認められた雌の1頭は状態が悪化したため、投与17日に試験が打ち切られた。

体重変化では、嘔吐、流涎が認められた300 mg 投与群の雌で体重減少が認められた。

血液学的検査では、300mg 投与群の雄の1頭でHtの低下が認められた。また、雌の投与群の多くで対照群と比較して異染性好中球の分葉核球存在比の低下が認められたが、個々の動物について投与開始前の値と28日後の値を比較したところ有意差は認められなかった。

血液生化学的検査では、300 mg 投与群の雌雄でASTの上昇が認められ、雄ではALTの上昇も認められた。17日目に試験を打ち切った300 mg 投与群の雌1例においてはAPの上昇も認められた。

尿検査には特に異常は認められなかった。

臓器重量では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、次の所見が報告された。

肝臓の染色切片の観察で 300mg 投与群の肝細胞に小葉中心性水腫性変性が、電子顕微鏡検査で 100mg 以上投与群の肝細胞にミエリン小体が認められた。肝細胞の小葉中心性水腫性変性は 100mg 投与群でも認められたがその程度はわずかであった。300mg 投与群の雌雄各 1 頭で、胆嚢の粘膜細胞の空胞化が認められた。17 日目に試験を打ち切った雌 1 の例では、胃粘膜にうっ血および微細出血が確認された。30 mg 投与群では著変は認められなかった。

本試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった。

【イヌを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁷⁾

4~6 か月齢のビーグル犬 (雌雄各 5 頭/群)を用いた強制経口投与(4, 16, 40, 160 mg/kg 体重/日)による 3 ヶ月間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、投与はゼラチンカプセルを用いて行い、対照群には空のカプセルを同様に投与した。

試験期間中、死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、40mg 以上投与群の雌雄で流涎、嘔吐が認められた。症状の程度は高用量でより顕著であった。16mg の雄でも 1 週目にのみ嘔吐(2/5)が認められたがそれ以降は同様の症状は認められず、偶発的なものと考えられた。160 mg 投与群の雄では元気消失が認められた。

体重変化、飼料摂取量、眼検査、血液学的検査、尿検査では、投与に起因した異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、160 mg 投与群の雌雄で AST、ALT の上昇が認められた。

臓器重量では投与に起因した異常は認められなかった。

剖検では 40mg 投与群(1/5)及び 160mg 投与群(3/5)の雄で小型の前立腺が認められた。

病理組織学的検査では、発生頻度に有意差はなかったが 40mg 以上投与群の雌における胃粘膜の慢性炎症およびリンパ組織過形成の病変の度合いは対照群に比べて重度であった。なお、腫瘍の発生は認められなかった。また、肝細胞及び前立腺の障害を示唆する所見は認められなかった。

本試験における NOAEL は 16 mg/kg 体重/日であった。

(3)慢性毒性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

【ラットを用いた 2 世代繁殖試験】⁽¹⁸⁾

Sprague-Dawley 系ラットを用いた胃挿管による強制経口 (100, 200, 400 mg/kg 体重/日)投与による 2 世代繁殖試験が実施されている。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施された。

F₀ 世代では、ピルリマイシン水溶液を雄(30 匹)には交配開始前 60 日から交配終了まで、雌(30 匹)には交配 14 日前から分娩後 21 日まで投与した。分娩後、各腹雌雄 4 匹ずつを無作為に選抜し、21 日までほ育させた。分娩後 21 日に各同腹児から雌雄各 1 匹の F₁ 動物を交配のため選抜した。F₁ 動物には各濃度のピルリマイシン水溶液を離乳時から雄には交配終了まで、雌には分娩後 21 日まで投与した。雌は分娩後 21 日まで F₂ 児動物をほ育させた。

一般的な臨床症状観察では、鼻分泌物が F₀ 世代及び F₁ 世代の 400 mg 投与群の雌雄に、泌尿/生殖器周囲の汚れが F₀ 世代の 200 mg 投与群の雌と 400 mg 投与群の雌雄及び F₁ 世代の 400 mg 投与群の雌で認められた。そのほかに流涎が F₀ 世代の全投与群の雌雄と F₁ 世代の 400 mg 投与群の雌雄にみられたが、毒性学的影響というより被験物質投与液の味覚刺激によるものであった。また、体重増加抑制が F₀ および F₁ 世

代の 400 mg 投与群の雄で認められた。剖検および病理組織学的検査では、投与に起因する異常は認められなかった。

発情周期に投与の影響は認められなかった。妊娠期間の軽度な延長が F₀ 世代の 400 mg 投与群で認められたが、F₁ 世代では対照群とほぼ同じであった。着床数は F₀ 母動物の 400 mg 投与群では対照群と比較して減少が認められたが、F₁ 母動物では対照群とほぼ同じであった。

F₁ 及び F₂ 新生児の雌雄比、死産児数、着床後死亡数、出生後 0 日の出生児体重については、投与群と対照群の間に差はみられなかった。

F₁ 及び F₂ 出生児の分娩後 1～21 日の生存率（生存児数）、体重に異常は認められなかった。F₁ または F₂ の出生時の肉眼的検査で外表に異常は認められず、出生後 0 から 4 日に死亡した出生児について実施した骨格検査においても、投与に起因した異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた催奇形性試験】⁽¹⁹⁾

Sprague-Dawley 系ラット(24 匹/群)を用いた胃挿管による強制経口 (200、400、800mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日の間行った。

母動物に死亡例は認められなかった。一般的な臨床症状観察では、400 mg 以上の投与群で軟便、泌尿生殖器周囲の汚れ、投与後の流涎が観察された。体重増加抑制が 800mg 投与群で認められた。また、16-20 日の体重増加が 400mg 以上の投与群で抑制された。

着床数のわずかな低値が 400mg 以上の投与群に、生存胎児数のわずかな低値が 800mg 投与群にみられたが、これらは統計学的に有意ではなく、当該試験実施施設での背景データの範囲内であった。また、吸収胚数の増加が 800mg 投与群で見られたが、偶発的に見られた早期全胚吸収の 1 例を計算から除外すると、対照群と差は認められなくなった。この他、黄体数、死亡胎児数、胎児体重および性比に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓および骨格観察においても奇形や変異の発現率に影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物に対する NOAEL は 200mg/kg 体重/日であり、胎児に対する NOAEL は 800 mg/kg 体重/日以上であった。

【マウスを用いた催奇形性試験】⁽²⁰⁾

ICR 系マウス(44 匹⁸⁾/群)を用いた胃挿管による強制経口 (100、400、1600 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日の間行った。

1600 mg 投与群では下痢あるいは軟便が認められ、試験期間中に 1600mg 投与群の 2 例が死亡し、1 例が瀕死となったため安楽死処分された。これらの例では、剖検で腸管内に液体の充満が認められた。体重変化にはいずれの投与群にも投与の影響は認められなかった。

生存胎児体重の減少が 1600 mg 投与群で認められた他には黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、早期または後期吸収胚数、性比に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓および骨格観察においても奇形や変異の発現率に影響は認められなかった。

⁸ 当初 24 匹/群で開始されたが、受胎率が低く十分な数の胎児が得られなかったため、20 匹が追加された。

以上の結果から、本試験の母動物及び胎児動物に対する NOAEL は 400mg/kg 体重/日であった。

【ウサギを用いた催奇形性試験】⁽²¹⁾

ニュージーランドホワイト種のウサギ(20 匹/群)を用いた胃挿管による強制経口 (0.1、1.0、5.0 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 20 日の間行った。

5 mg 投与群で高頻度に流産が発生した(13/19)。1mg 以上投与群で糞便量減少、橙色尿、被毛粗剛が、5 mg 投与群ではさらに赤色排泄物、無糞便、淡褐色便、粘液便、軟便あるいは液状便、乾燥便、限局性脱毛、るい瘦、脱水症、流涙、膈周囲の赤色物が認められた。1mg 投与群では体重増加抑制が認められ、5mg 投与群では体重の減少が認められた。摂餌量は 1mg 以上の投与群で減少した。

剖検では投与に関連した影響は認められなかった。

5 mg 投与群では総吸収胚数及び後期吸収胚数の増加、腹あたり胚吸収率の増加、同腹児数及び生存胎児数の減少が認められた。雌雄を合わせた平均胎児重量及び雌胎児重量は統計学的に有意ではないが、背景データと比較して低値を示していた。この他、黄体数、着床数、雄胎児生存率に投与による影響は認められなかった。

骨格変異及び化骨遅延の発現率の上昇が 5mg 投与群でのみ認められた。観察された変化は、胸椎数増加および腰椎数減少を伴う肋骨数過剰の発現率の増加、前肢指節骨骨化数の減少であった。

以上の結果から、本試験における母動物に対する NOAEL は 0.1mg /kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。

(5)遺伝毒性試験

変異原性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を次表にまとめた。

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

試験	対象	投与量	結果
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	250 ~ 2000 µg/plate(±S9)	陰性 ⁽²²⁾
	<i>S. typhimurium</i> TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535	625 ~ 5000 µg/plate(±S9)	陰性 ⁽²³⁾
	<i>S. typhimurium</i> TA1537, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	156 ~ 5000 µg/plate(±S9) ¹	陰性 ⁽²⁴⁾
前進突然変異試験	CHL(V79/ <i>Hprt</i>) ⁽²⁵⁾	0.25 , 0.50 , 1.00 mg/mL ² (-S9 ; 2h)	陰性
		0.40 , 0.80 , 1.60 mg/mL ³ (+S9 ; 2hr)	陰性
	CHO(K1-BH4/ <i>Hprt</i>) ⁽²⁶⁾	50 , 100 , 250 , 500 , 750 , 1000 , 1250 , 1500 µg/mL ⁴ (-S9 ; 5+19hr)	陰性
		50 , 100 , 250 , 500 , 1000 , 1500 , 2000 , 2500 µg/mL ⁵ (+S9 ; 5+19hr)	陰性

	CHO(AS52/Xprt) ⁽²⁶⁾	50, 100, 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500 µg/mL ⁶ (-S9 ; 5+19hr)	陰性
		50, 100, 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 µg/mL ⁷ (+S9 ; 5+19hr)	陰性

- 1 5000µg/plate で菌の生育阻害が認められた。
- 2 細胞毒性試験において 2.0g/mL で 24h 以内に 90%の細胞死が確認されている。
- 3 1.5mg/mL で 50%の細胞の消失が確認されている。
- 4 1250µg/mL 以上では著しい細胞毒性が認められた。
- 5 2000µg/mL 以上では著しい細胞毒性が認められた。
- 6 1000µg/mL 以上では著しい細胞毒性が認められた。
- 7 1500µg/mL 以上では著しい細胞毒性が認められた。

上記のように、*in vitro* の試験においては Ames 試験、ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験のいずれも代謝活性化の有無にかかわらず陰性を示した。

in vivo 試験

試験系	試験対象	投与量	結果
小核試験	マウス骨髄	175, 250, 375mg/kg 体重, 単回腹腔内 ¹	陰性 ⁽²⁷⁾
	ラット骨髄	50, 100, 200mg/kg 体重/日, 腹腔内 2 日間 ²	陰性 ⁽²⁸⁾

- ¹ 陽性対照としてトリメチレンメラミンを使用。
- ² 陽性対照としてシクロフォスファミドを使用。

上記の通り、げっ歯類を用いた *in vivo* の小核試験でも陰性であった。

以上のように、*in vitro* , *in vivo* の複数の試験でいずれも陰性であることから、ピルリマイシンは遺伝毒性を有さないものと考えられる。

(6) 微生物学的影響に関する特殊試験

ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)⁽²⁹⁾

ヒトの腸内細菌叢の構成する細菌種のうち、*Bacteroides* spp. (7 種 15 株)、*Bifidobacterium* spp. (5 種 13 株)、*Clostridium* spp. (7 種 8 株)、*Coprococcus comes* (1 株)、*Enterococcus* spp. (2 種 10 株)、*Escherichia coli* (13 株)、*Eubacterium* spp. (6 種 10 株)、*Fusobacterium prausnitzii* (6 株)、*Lactobacillus* spp. (6 種 11 株)、*Peptostreptococcus / Peptococcus* spp. (5 種 16 株)、*Veillonella parvula* (1 株)について測定されたピルリマイシンに対する MIC は次の通りであった。

MIC の要約

		標準接種濃度 (10 ⁵ CFU/spot)		高接種濃度 (10 ⁷ CFU/spot)	
		MIC ₅₀	範囲	MIC ₅₀	範囲
<i>Bacteroides</i> spp.	15	0.25	0.03-4	0.25	0.12-4
<i>Bifidobacterium</i> spp.	13	0.03	0.016-0.25	0.12	0.016-0.25
<i>Clostridium</i> spp.	8	1	0.12-8	2	0.25-8
<i>Enterococcus</i> spp.	10	8	0.5- >128	16	2- >128
<i>Escherichia coli</i>	13	>128	>128	>128	>128
<i>Eubacterium</i> spp.	10	0.25	0.016-0.5	0.5	0.016-4
<i>Fusobacterium prausnitzii</i>	6	0.06	0.03-0.25	0.5	0.016-4
<i>Lactobacillus</i> spp.	11	0.50	0.06-2	2	0.12-64
<i>Peptococcus / Peptostreptococcus</i> spp.	16	0.06	0.016-1	0.12	0.016-2
<i>Coprococcus comes</i>	1		1		2
<i>Veillonella parvula</i>	1		0.06		0.06

調査された範囲では *Bifidobacterium* spp. が最も感受性が高い細菌種であり、その 10⁷ CFU/spot における MIC₅₀ 値は 0.12 µg/mL であった。

ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ⁽³⁰⁾

ピルリマイシンおよびピルリマイシンの主要な代謝物であるピルリマイシンスルホキシドについて、ヒトの腸内細菌である *Bifidobacterium* spp. (4 種 15 株)、*Eubacterium* spp. (6 種 13 株) および *Bacteroides fragilis* (2 株) について測定された MIC は次の通りであった。

MIC の要約

菌種	株数	ピルリマイシン			ピルリマイシンスルホキシド		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Bifidobacterium</i> spp.	15	0.06	0.13	0.06-0.25	4.0	8.0	1.0-16.0
<i>Eubacterium</i> spp.	13	0.06	2.0	0.06-2.0	2.0	>128.0	1.0->128.0
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	0.13	0.25	0.13-0.25	4.0	32.0	4.0 ~ 32.0

ピルリマイシンスルホキシドの 10⁵ CFU/spot における MIC₅₀ 値は *Bifidobacterium* spp. では 4.0 µg/mL、*Eubacterium* spp. では 2.0 µg/mL であり、ピルリマイシンに比べて抗菌活性は低かった。

ウシの乳房炎由来野外分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ⁽³¹⁾

2002 年に米国およびカナダの 11 ヶ所の大学病院において乳房炎の牛から分離された菌について測定されたピルリマイシンに対する MIC は次の通りであった。

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
グラム陽性細菌				
<i>Staphylococcus aureus</i>	190	0.12	0.25	0.06 ~ >64.0
<i>Staphylococcus</i> spp.	162	0.12	2.0	0.12 ~ >64.0

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Streptococcus agalactiae</i>	51	0.06	0.12	0.06 ~ 2.0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	139	0.06	2.0	0.06 ~ >64.0
<i>Streptococcus uberis</i>	129	0.12	32.0	0.06 ~ >64.0
<i>Streptococcus</i> spp.	66	0.12	32.0	0.06 ~ >64.0
<i>Enterococcus</i> spp.	56	2.0	32.0	0.12 ~ >64.0
その他のグラム陽性病原菌	19	0.25	8.0	0.06 ~ >64.0
グラム陰性細菌				
<i>Escherichia coli</i>	184	>64.0	>64.0	64.0 ~ >64.0
<i>Klebsiella</i> spp.	55	>64.0	>64.0	>64.0
<i>Pseudomonas</i> spp.	10	>64.0	>64.0	>64.0
その他のグラム陰性病原菌	18	>64.0	>64.0	>64.0

ピルリマイシンはグラム陰性菌に対してはほとんど抗菌活性を示さなかった。

環境中にみられる真菌および細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ⁽³²⁾

ピルリマイシンおよびピルリマイシンの主要な代謝物であるピルリマイシンスルホキッドについて、環境中にみられる真菌 (計5株) および細菌 (計9株) について測定された 10⁴ CFU/spot におけるMICは次の通りであった。

	最小発育阻止濃度 (μg/mL)	
	ピルリマイシン	ピルリマイシンスルホキッド
真菌		
<i>Aspergillus carbonarius</i>	>1000	>1000
<i>Chaetomium cochliodes</i>	>1000	>1000
<i>Fusarium roseum</i>	>1000	>1000
<i>Penicillium notatum</i>	>1000	>1000
<i>Trichoderma viride</i>	>1000	>1000
細菌		
<i>Streptomyces albus</i>	>100	>1000
<i>Arthrobacter globiformis</i>	1	64
<i>Azotobacter vinelandii</i>	4	>1024
<i>Bacillus cereus</i>	1	256
<i>Bacillus subtilis</i>	0.25	32
<i>Celluomonas</i> sp.	4	>1024
<i>Cytophaga johnsonae</i>	1	512
<i>Flavobacterium heparinum</i>	0.13	32
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	>1024	>1024

ピルリマイシン、ピルリマイシンスルホキッドとも、真菌について抗菌活性を示さなかった。また、細菌に対するピルリマイシンスルホキッドの MIC は、ピルリマイシンに比べて高かった。

ヒトの腸内細菌の連続培養 *in vitro* 試験⁽³³⁾

ヒト腸内細菌(*Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium prausnitzii*, *Lactobacillus* spp., *Peptococcus* / *Peptostreptococcus* spp. ;計 31 菌種 39 菌株)培養懸濁液(10^{8-9} CFU/mL)にピルリマイシン(0, 3, 6 $\mu\text{g/mL}$)^hを添加し、12 時間培養後の細菌の生存能に及ぼす影響が検討されている。このうち、 10^7 CFU が得られなかった、もしくは対照培地で生存率が低下した 3 菌株については結果の検討から除外された。生存率の低下割合は概ね 10 倍未満であったが、36 菌株のうち 3 菌株については 12 時間の培養の間にピルリマイシンの濃度依存的に 10 倍を超える生存率の低下が認められた。最も影響が大きかったのは *Fusobacterium prausnitzii* の 2 菌株であったが、同菌種の他の菌株では影響は認められなかった。

偽膜性大腸炎のげっ歯類モデルを用いた *in vivo* 試験⁽³⁴⁾

リンコサミドのヒト臨床使用における副作用のひとつとして、偽膜性大腸炎が知られているが、リンコサミドに属するクリンダマイシンによって誘導される偽膜性大腸炎の発生プロセスには *Clostridium difficile* の産生する毒素が関与するとされている。

げっ歯類(ゴールデンシリアンハムスター)を用いた偽膜性大腸炎のモデル系として、*Clostridium difficile* (5×10^6)の経口投与 5 時間後に各種の抗生物質を皮下投与したときの CID_{50} ⁱが求められている。リンコサミド(クリンダマイシン、リンコマイシン、ピルリマイシン)はこの試験系において最も高い感受性を示した。ピルリマイシンの皮下投与における CID_{50} は 2.6mg/kg 体重であった。

ヒトボランティアにおける微生物学的影響^{(5), (35), (36)}

5 名の健常男性ボランティアについて、4 用量(50, 125, 250, 500mg)を 1 週間のインターバルにおいて経口投与し、投与前日及び投与 2 日後の糞便中の *Clostridium difficile* 及び *Clostridium difficile* toxin を調べた結果は次のとおりであった。

	50mg				125mg				250mg				500mg				最終投与 後 6 日	
	前		後		前		後		前		後		前		後			
	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox	C	Tox
PL	0/5	-	0/5	0/1	0/4	0/1	0/5	-	0/5	-	1/5	0/2	0/5	-	0/4	0/1	0/5	0/2
PR	0/5	0/1	1/5	0/1	2/4	0/2	3/5	0/3	2/5	1/2	5/5	1/4	1/4	1/1	3/5	1/5	2/5	1/4

PL: プラセボ、PR: ピルリマイシン、C: *Clostridium difficile*、Tox: *Clostridium difficile* toxin

プラセボとピルリマイシンの各用量における *Clostridium difficile* の検出率に統計学的有意差は認められなかったが、検出例総数の比較では有意となった。

^h *Peptococcus* / *Peptostreptococcus* spp.については 0, 5, 6.7 $\mu\text{g/mL}$

ⁱ 偽膜物質の形成と便中への排泄を伴う腸炎、*Clostridium difficile* が産生する壊死性外毒素により起こるとされる。

^j 致死性の偽膜性大腸炎を 50%のハムスターに誘導するのに必要な量

(7)ヒトにおける知見について

【ヒトにおけるリンコサミドの毒性影響】^{(37),(38)}

ピルリマイシンのヒト臨床における使用歴はないが、同系統に属するリンコマイシン及びその誘導体であるクリンダマイシンは 1960 あるいは 1970 年代から広くヒト臨床において利用されている。

臨床で認められた副作用の主要なものは消化器系への影響で、クリンダマイシンの投与に関連した下痢の発生頻度は 2～20%、さらに 0.01%～10%で *Clostridium difficile* 産生毒素による偽膜性大腸炎が発生したとする報告がある。また、別の報告ではクリンダマイシンあるいはリンコマイシンを投与された患者において、下痢が 2.6～31%、腸炎が 0～2.5%認められたとされている。偽膜性大腸炎は腹痛、下痢、発熱、粘血便を呈し、致命的になる場合があるとされる。

この他、皮疹がクリンダマイシンを投与された患者の約 10%で認められたとされている。さらにまれではあるが、AST、ALT の可逆的上昇、血小板減少症、顆粒球減少症といった血液学的パラメーターへの影響、アナフィラキシー、スティーブンス・ジョンソン症候群等のアレルギー反応が、静脈内投与では局所に血栓性静脈炎が臨床用量で認められたことがあると報告されている。また、神経筋伝達を阻害し、神経筋遮断薬が併用された場合その作用を増強することがあるとされている。

感作性については、市場調査(proprietary reports)において、1965～74 年の間の数十億回用の経口投与に対して 62 例のアレルギー反応が認められたとする報告がある。一方、ヒトにおけるリンコマイシンの職業暴露や動物実験では、感作性は認められなかったとする報告がある。公表文献の多くは、リンコマイシンは低感作性であるとしている。

また、クリンダマイシン、リンコマイシンは胎盤を通過し、母乳中にも認められるが、リンコマイシンを服用した妊婦において有害影響の報告は認められていないとされている。

【薬剤耐性菌について】

ピルリマイシンのヒト臨床における使用は現在のところないが、交差耐性を有する可能性のある薬剤はいずれもヒト臨床においても使用されている。

ピルリマイシンは細菌の 70S リボゾームの 50S サブユニットに選択的に結合し、蛋白質合成を阻害することにより静菌的に作用する。構造的に相関のあるリンコマイシン系抗生物質(リンコサミン、クリンダマイシン等)とは交差耐性が生じると考えられる。また、構造的な相関はないが他の 50S サブユニットを標的とする抗生物質(クロラムフェニコール系、マクロライド系、ストレプトグラミン系)のうち、特定の耐性機構(リボゾームのメチル化等)を介する場合、交差耐性を生じる可能性がある。

3. 食品健康影響評価について

【催奇形性について】

催奇形性については、げっ歯類 2 種及びウサギを用いた試験が実施されている。

ラット及びマウスにおいてはそれぞれ 800mg/kg 体重/日、1600mg/kg 体重/日の用量までの試験が実施され、いずれも母体毒性は観察されたが、最高用量でも催奇形作用は認められなかった^{(19),(20)}。

ウサギを用いた試験においては、5mg/kg 体重/日の最高用量で胚致死作用、胎児の骨格変異及び化骨遅延の発現率の上昇がみられ、母体においては高頻度の流産、消化器系異常、るい瘦、摂餌量・体重の減少等の種々の毒性が観察されたが、いずれの投与量においても催奇形性は認められなかった⁽²¹⁾。

ウサギはある種の抗生物質や消化管の障害に対する感受性が高く、この種の化学物質の毒性評価に用いる動物種として不向きであることが知られている。特にリンコマイシン系の抗生物質はウサギに

Clostridium spp.による腸炎を起こすとされる。これらのことから、本薬の毒性学的 ADI の設定にあたりウサギ催奇形性試験の知見を採用することは適切でないと考えられる。

【発がん性について】

慢性毒性/発がん性試験については実施されていない。

しかしながら、ピルリマイシンは *in vitro* の Ames 試験、前進突然変異試験(*Hprt*、*Xprt*)、*in vivo* の小核誘導試験(マウス、ラット骨髄)のいずれにおいても陰性であり、遺伝毒性はないと考えられる。また、90 日の試験においては腫瘍の発生頻度の増加は報告されていない⁽¹⁵⁾、⁽¹⁷⁾。さらに、リンコマイシン系の抗生物質については比較的長いヒト臨床における使用歴があるが、副作用として腫瘍の発生は知られていない。

これらのことから、発がん性試験を欠いていても ADI の設定は可能であるが、慢性毒性の知見がないことから、毒性の評価にあたってはこれを考慮する必要があると判断された。

【微生物学的影響について】

微生物学的影響の評価については JECFA により決定樹が示されており、毒性学的に求められた ADI と比較してより低い濃度でヒト腸内細菌に影響を与える可能性がある場合は微生物学的な ADI を求めることとし、その ADI の設定にあたっては薬剤耐性菌、腸内細菌叢のかく乱、ヒトの有害作用に関連する酵素活性の変化を総合的に考慮するとされている⁽³⁹⁾。また、現在最終段階にある VICH のガイドラインにおいては複数の試験等の知見から最も適切と考えられるものを選択することとされている⁽⁴⁰⁾。ヒトの腸内細菌叢への影響を十分に反映できる単独の試験法が確立されていない現状を考慮すると、これらのように複数の知見から最も適切と考えられるものを用いて微生物学的 ADI を設定する手法が、現時点において最も妥当な手法であると考えられる。

ピルリマイシンについての微生物学的影響については、*in vitro* の知見として MIC₅₀、連続培養試験における細菌生存能があり、*in vivo* の知見としてリンコサミン系抗生物質のヒト臨床上的使用経験における有害影響、ヒトボランティアにおける単回経口投与(用量漸増)による臨床観察と *Clostridium difficile* 及びその毒素の検出試験がある。

MIC₅₀ はヒト腸内細菌叢を構成する細菌種 11 種 104 菌株について求められているが、その中では *Bifidobacterium* spp. が最も感受性が高い細菌種であり、その MIC₅₀ 値は 0.12 µg/mL であった⁽²⁹⁾。一方、連続培養試験においては最も影響を受けた菌株は *Fusobacterium prausnitzii* の 2 菌株であったが、同菌種の他の菌株では影響は認められなかった。また、平均 MIC₅₀ が最も低かった *Bifidobacterium* spp. については、対照培地で十分な増菌が得られなかった 1 菌株を除き、6 µg/mL の濃度までのピルリマイシンの添加は 12 時間までの生存率の低下にはほとんど影響を及ぼさなかった⁽³³⁾。

ピルリマイシンはヒトに対して用いられていないが、リンコマイシン系の抗生物質についてはヒト臨床において比較的長い使用経験がある。臨床における有害影響は、薬剤耐性菌による治療効果の減弱よりも最も主要な副作用である消化器系への影響と考えられる。高頻度(2~20%)で重度の下痢、さらに 0.01%~10%で重篤な影響が懸念される *Clostridium difficile* 産生毒素による偽膜性大腸炎が認められたとする報告がある⁽³⁷⁾。クリンダマイシンについては、臨床データ(2-12 ヶ月間、合計 99 例)からヒト腸内細菌叢かく乱についての NOEL は 150mg/日/ヒトであり、300mg/日/ヒト以上の投与においては下痢や偽膜性大腸炎が認められたと報告されている⁽³⁶⁾。*Clostridium difficile* への影響についてはクリンダマイシン及びピルリマイシンについてヒトボランティアにおける用量漸増単回経口投与の知見が得られているが、ピルリマイシンはクリンダマイシンと比較してより強い影響が認められている。クリンダマイシンを経口

摂取したボランティア糞便中からは *Clostridium difficile* はまれに検出されるのみで、対照群に対して統計学的有意差は認められなかったが、ピルリマイシンを経口摂取(50, 125, 250mg/ヒト)したボランティア糞便中の *Clostridium difficile* 検出率は個々の用量と対照群間には差は認められなかったものの、検出例総数の比較では有意差が認められ、偽膜性腸炎の原因と考えられている *Clostridium difficile* toxin も 125mg 投与 6 日後(250mg 投与直前)以降 1 例ずつで検出されていた⁽³⁶⁾。

上記の通り、*in vitro* の試験における MIC₅₀ は 11 菌種 104 菌株を用いて実施されているが、最も感受性が高い細菌種であった *Bifidobacterium* の MIC₅₀ 値は 0.12 µg/mL であった。同系統のクリンダマイシンについては *Bifidobacterium* について 0.03 µg/mL の MIC₅₀ が報告されている⁽³⁸⁾。*in vivo* の知見については、ピルリマイシンについての臨床データはないが、クリンダマイシンで 300mg/日/ヒト以上の投与において下痢や偽膜性大腸炎が認められている。一方、ヒトボランティアにおける経口摂取では、クリンダマイシンよりもピルリマイシンで腸内細菌叢かく乱の影響と考えられる *Clostridium difficile* の検出が高頻度で認められていた。

これらのことを総合的に考慮すると、ピルリマイシンのヒトにおける微生物学的影響の評価にあたってはヒトボランティアにおける経口摂取に関する知見を採用することが、現時点では最も適当であると判断された。

【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

ピルリマイシンについては慢性毒性/発がん性試験が実施されていないが、ヒト臨床におけるリンコマイシン系抗生物質の使用歴及び遺伝毒性試験の結果から遺伝毒性発がん性を示さないと考えられ、ADI を設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験において NOAEL 10 mg/kg 体重/日であった。この知見から ADI を設定するにあたっては、種差 10、個体差 10 に加えて慢性毒性試験を欠くことについてさらに 10 の安全係数 1000 を考慮し、0.01 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられる。

上記の通り、毒性学的データからは ADI は 0.01 mg/kg 体重/日と設定される。

一方、微生物学的影響については、ヒトボランティアにおける経口摂取に関する知見を採用することが、現時点では最も適当であると判断された。本試験においては、個々の用量と対照群間で統計学的有意差は得られておらず、明確な NOEL を決定することはできない。しかしながら、最低用量の 50mg/ヒトにおいては、最も影響が強く認められると考えられる投与翌日において、125mg で 3/5、250mg で 5/5、500mg で 3/5 で *Clostridium difficile* が検出されたのに対して、対照群でも認められた 1/5 の検出にとどまっております。毒素は検出されなかった。血液生化学パラメーター等にも影響は認められなかったことから、この投与量における影響はごく限定的なものと考えられる。ヒト試験については、安全係数として個人差 10 のみが適用されるが、この試験の対象は限られた人数の健常男性であり限定的であること、明確な NOEL に基づいていないことを保守的に考慮して追加の安全係数 10 を適用するのが適当と判断された。体重補正として 60kg、安全係数として個人差 10、追加 10 の合計 100 を用いた場合、ADI は 0.0083mg/kg 体重/日と設定される。

毒性学的データから導かれる ADI と微生物学的データから導かれる ADI を比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなる。また、現時点における国際的慣行で ADI は数的に最も意味のある 1 桁で示すことを考慮し⁽⁴¹⁾、ピルリマイシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.008mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

【食品健康影響評価について】

以上より、ピルリ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切と考えられる。

ピルリマイシン 0.008mg/kg 体重/日

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日許容摂取量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度 - 時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C_{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
AST	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
ALT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MIB	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
$T_{1/2}$	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐用一日摂取量
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

< 出 典 >

- (1) Pirlimycin MRL in bovine milk and tissues : JECFA Toxicology Dossier (Unpublished); ファイザー社 社内資料
- (2) Prescott J.F. (2000) Lincosamides, macrolides, and pleuromutiline. : Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Third edition. ; Prescott J.F. et. al., Editor, Iowa State University Press
- (3) 獣医学大事典 株式会社 チクサン出版社 2000
- (4) Comparative metabolism of pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) in rats (oral gavage) and bovine (udder infusion) (Unpublished study # 782-9760-89-001); ファイザー社 社内資料
- (5) Single dose placebo-controlled tolerance and ADME study of oral pirlimycin HCL (U-57930E) compared to oral clindamycin HCl at four dose levels (Unpublished study # 7254-83-042); ファイザー社 社内資料
- (6) Single-dose oral bioavailability comparison of pirlimycin HCL (U-57930E) capsule formulation and oral solution with clindamycin HCl capsules (Unpublished study # 7254-83-043); ファイザー社 社内資料
- (7) Absorption, distribution, metabolism, and excretion of 14C-pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) in the lactating daily cow, Part I. Distribution and pharmacokinetics (Unpublished study # 782-9760-88-001); ファイザー社 社内資料
- (8) Residue studies of 14C-pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) in the lactating daily cow treated twice in all four quarters at 24-hour interval with 50 mg/quarter of pirlimycin free base equivalents (Unpublished study # 782-9726-92-002); ファイザー社 社内資料
- (9) Pharmacokinetics of pirlimycin in the lactating daily cow following single dose intravenous and intramammary of 14C-pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) at a dose rate of 800 mg pirlimycin free base equivalents per administration (Unpublished study # 782-9726-93-003); ファイザー社 社内資料
- (10) Absorption, distribution, metabolism, and excretion of 14C-pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) in the lactating daily cow, Part II. Metabolite profiles (Unpublished study # 782-9760-88-002); ファイザー社 社内資料
- (11) Absorption, distribution, metabolism, and excretion of 14C-pirlimycin hydrochloride (U-57,930E) in the lactating daily cow, Part III. Isolation and identification of excreta metabolites (Unpublished study # 782-9760-89-004); ファイザー社 社内資料
- (12) PNU-57,930Eのラットを用いる経口投与による急性毒性試験 (Unpublished study # 1470N-06-04-274);
ファイザー社 社内資料
- (13) PNU-57,930Eのラットを用いる腹腔内投与による急性毒性試験 (Unpublished study # 1470N-06-04-275);
ファイザー社 社内資料
- (14) U-57,930E, 30-day oral toxicity test in the rat (Unpublished study # 7254-81-7263-010); ファイザー社 社内資料
- (15) 13-week oral toxicity study in Sprague Dawley rats with U-57,930E (Unpublished study # 7220-88-043); ファイザー社 社内資料
- (16) U-57,930E, 30-day oral toxicity test in the dog (Unpublished study # 7254-81-7263-004); ファイザー社 社内資料
- (17) U-57,930E; 90-day oral toxicity and safety study in the beagle dog (Unpublished study # 7220-89-006); ファイザー社 社内資料
- (18) A two-generation reproduction study (oral) in rats given U-57,930E (Unpublished study # 7227-88-010); ファイザー社 社内資料
- (19) A segment II teratology study (oral) of U-57,930E in rats (Unpublished study # 7220-88-129); ファイザー社 社内資料
- (20) U-57,930E: a segment II teratology study (oral) in mice (Unpublished study # 7224-93-067); ファイザー社 社内資料
- (21) PNU-57,930E: oral embryo-fetal development study in the female rabbit (Unpublished study # 2002-0653);
ファイザー社 社内資料
- (22) Evaluation of U-57,930E (pirlimycin) in the Salmonera/microsome (Ames) assay (Unpublished study # 7268-83-025);
ファイザー社 社内資料
- (23) Evaluation of U-57,930E pirlimycin in the Salmonera/microsome test (Ames assay); (Unpublished study # 7227-89-030);
ファイザー社 社内資料
- (24) PNU-57,930Eの細菌を用いる復帰変異試験 (Unpublished study # 1470N-06-04-273); ファイザー社 社内資料
- (25) The V79 mammalian cell mutation assay with pirlimycin (U-57,930E) with and without an S9 metabolic activation system (Unpublished study # 7263-84-003); ファイザー社 社内資料
- (26) Evaluation of U-57,930E in the AS52/XPRT and CHO/HPRT mammalian cell forward gene mutation assays (Unpublished study # 7228-89-023); ファイザー社 社内資料
- (27) Evaluation of U-57,930E in the micronucleus test in mouse bone marrow (Unpublished study # 7227-89-077);
ファイザー社 社内資料
- (28) The micronucleus test with U-57,930E (pirlimycin) (Unpublished study # 7268-83-029); ファイザー社 社内資料
- (29) In vitro activity of pirlimycin against bacterial species found in the human gastrointestinal tract (Unpublished study # 782-7922-95-001); ファイザー社 社内資料

- (30) In vitro activity of pirlimycin (U-57,930E) and pirlimycin sulfoxide hydrochloride against *Bifidobacterium* spp. and *Eubacterium* spp. from human gastrointestinal tract (Unpublished study # 705-7923-91-016);ファイザー社 社内資料
- (31) Results of 2002 bovine mastitis pathogen susceptibility monitoring for ceftiofur, lincomycin/neomycin, penicillin/novobiocin, and pirlimycin (Unpublished study # SR-0794-7922-2003-003);ファイザー社 社内資料
- (32) Minimal inhibitory concentration (MIC) determination of pirlimycin (U-57,930E) and its adenylate and sulfoxide derivatives for organisms commonly found in the environment (Unpublished # 782-7922-90-001);ファイザー社 社内資料
- (33) Greening, R.C., Baker, K.D. & Kotarski, S.F. (1995) :Effect of Pirlimycin on the Viability of Anaerobic Bacterial Species Found in the Human Gastrointestinal Tract. ; Unpublished Report no. 782-7922-95-002 from The Upjohn Company. ;
ファイザー社 社内資料
- (34) Stapert, D., Hamel, J.C., Lee, J.C., Yancey, R.J., Jr., Ford, C.W., (15 October 1991) : "The hamster model of antibiotic-associated pseudomembranous colitis, an update," ;The Upjohn Company Technical Report No. 7252-91-054. (Unpublished);
ファイザー社 社内資料
- (35) Gerard, G.C., Lummis, W.L., Hall, L.T., Patel, R.K., Spiro, T.E., 30 August 1982. : "The analysis of pirlimycin and clindamycin concentrations in human serum, urine, and feces for infectious disease Protocol #4601". ; The Upjohn Company Technical Report No. 7262-82-7262-027. (Unpublished);ファイザー社 社内資料
- (36) Kotarski, S.F. (1995) : Safety Evaluation of the Lincosaminides: Gut Flora Effects. ; Unpublished expert report from The Upjohn Company. Submitted to WHO by Upjohn & Pharmacia, Kalamazoo, Michigan, USA. (Unpublished);ファイザー社 社内資料
- (37) Hoffman 2001 ;抗微生物薬 グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第10版;廣川書店
- (38) WHO: Food Additives Series 45, 2000. Lincomycin
- (39) WHO: Technical Report Series 893, 2000.
- (40) VICH: General approach to Establish a Microbiological ADI (Step 7), 2004.
- (41) WHO TRS 799 (1990)

ピルリマイシンに関する御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成17年2月3日～平成17年3月2日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通（1通に複数意見の記載あり）
4. 主な御意見の概要及びそれに対する動物用専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>今回の審議結果は、ピルリマイシンの ADI として、FAO/WHO 合同食品専門家会議（JECFA）と同じようにヒトでのデータを根拠とし微生物学的 ADI を採用し、その値を 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と設定している。一方、ヨーロッパ医薬品評価機関動物用医薬品委員会（EU EMEA）は、わずか 5 名のヒトボランティアのデータは限定されたものであり（しかも、<i>Clostridium difficile</i> の総検出例がピルリマイシン投与で増加している）この試験結果からはヒトの胃腸管フローラに影響のないピルリマイシンのレベルについては明確に結論できないと判断し、最も敏感な微生物における MIC₅₀ に基づいて 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を設定している。このような EU EMEA の判断をどのように評価されたか説明されたい。</p>	<p>リンコマイシン系抗生物質については、臨床上の副作用として、腸内コロニー形成耐性のかく乱の結果 <i>Clostridium difficile</i> による偽膜性大腸炎を起こすことが知られており、微生物学的影響を評価する上で重要な指標として認められています。ヒトボランティアの試験においてピルリマイシンは同系統のクリンダマイシンより経口投与後の <i>Clostridium difficile</i> 検出総数を増加させたことから、<i>in vivo</i> における腸内コロニー形成耐性のかく乱作用がより強いものと考えられます。一方、<i>in vitro</i> の MIC₅₀ について、調査された範囲でピルリマイシンに対して最も敏感な微生物種は <i>Bifidobacterium</i> でしたが、この菌種に対してはクリンダマイシンがむしろより高い感受性を示し、<i>in vivo</i> で認められる現象と矛盾を生じています。このことから、ヒト腸内に起こる影響をより適切に表しているのはヒトボランティアにおける試験であると考えられます。この試験の無影響量については明確な線引きはできないものの、50mg の用量では偽膜性大腸炎の発症に重要な <i>Clostridium difficile</i> 毒素は検出できず、影響はごく限定的であったことを総合的に考慮し、コロニー形成耐性かく乱の指標としては、ヒトボランティアの知見が適当であると判断したものです。ただし、試験対象が限られていることも含めて安全係数として通常の個人差 10 に加えてさらに 10 の合計 100 を適用しました。なお、最も感受性が高かった微生物種が <i>Bifidobacterium</i> であったこと、FDA、EMEA、JECFA の評価結果については評価書中に記載しました。</p>
2	<p>ピルリマイシンは、临床上ヒトで使用されているリンコマイシン系抗生物質と交差耐性を生じる可能性があると言及されているが、その情報は示されていない。動物用医薬品における薬剤耐性は重要な問題であり、ピルリマイシンのヒト健康影響評価に際し、貴委員会としてはその薬剤耐性に関する情報も収集し、評価すべきである。</p>	<p>残留基準設定のための毒性評価(ADI 設定)と、食品を介した耐性菌の摂取に係る評価は別個の案件であると考えています。</p>

3	<p>ピルリマイシンでは慢性毒性試験と発癌性試験が実施されていない。In vitro および in vivo の遺伝毒性試験が陰性との理由で発癌性試験を要求しないのは理解できるが、短期毒性試験が毒性的 ADI の根拠になっている以上、慢性毒性試験は実施されるべきである。追加安全係数の適用で ADI の設定は可能としているが、今後の動物用医薬品の安全性評価で今回のケースが前例となると懸念される。貴委員会としては、慢性毒性試験が免除できるのはどのようなケースであるかを改めて明示すべきである。</p>	<p>ピルリマイシンについては遺伝毒性が疑われないこと、同系統の複数の薬剤が古くからヒトにおいて使用され、発がんや不可逆的な毒性影響が認められていないこと、亜急性毒性で認められた毒性の種類と程度を総合的に考慮して、安全係数 10 を適用した上で毒性の評価が可能であると判断しました。類似の条件が十分満たされている場合には、今後も同様の評価が可能と考えられますが、慢性毒性試験は原則として必要であり、免除できる場合を特定することは適当でないと考えています。</p>
---	--	---