

ピルリマイシンの諸外国における評価状況について

【現状】

塩酸ピルリマイシンは、リンコマイシン系抗生物質であり、一般的な乳房炎の病原菌である *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が確認されたことから、乳牛の乳房炎治療を目的とする薬剤として開発が進められた。

そして、米国において、塩酸ピルリマイシンを主成分とする Pirsue®が泌乳期の乳牛の潜在性および臨床型乳房炎の治療薬として承認され、その後、中南米および EU 諸国等 27 ヶ国で承認されている。

【諸外国における評価状況】

当該物質については、1993年に米国において評価が実施され、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の結果に基づき0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。

EMA では、1998年に評価を実施し、*in vitro* でのヒトの腸内フローラへの影響から、6 µg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

JECFA においては、2004年に評価を実施し、*in vivo* でのヒトの腸内フローラへの影響から 8 µg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

【FDA の評価¹⁾】

亜急性、2世代発生毒性、催奇形性、遺伝毒性等についての評価結果、加えて Threshold Assessment の考え方²⁾に基づき、非発がん性であるとし、ADIを設定している。ADI設定の根拠試験は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験で、NOELとして10 mg/kg 体重/日を採用している。NOELに亜急性毒性試験の結果を採用していることにより、安全係数1000を適用し、ADI 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。

【EMA の評価^{3) 4)}】

ADME、急性、亜急性、2世代発生毒性、胎児毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響確認試験の結果から考察を行っている。発がん性試験に関しては、変異原性、遺伝毒性が認められないこと、既知の発がん性物質との関連がないことから、発がん性に関する追加データは不要とされている。

ADIの設定は、腸内細菌に対する影響に基づく結果によるもので、ヒトの腸内細菌において、最も感受性の高い結果 (*Bifidobacterium* に対する MIC50 値 0.12 µg/ml) に対し CVMP により推奨されている算出式を用い ADI 0.006 mg/kg 体重/日と設定している。

【JECFA の評価⁵⁾】

ADME、急性、亜急性、遺伝毒性、発生毒性、生殖毒性、ヒトの腸内細菌への影響及び、ヒトでの試験結果から考察を行っている。

ヒト腸内細菌に対する残留抗菌剤の影響評価に対しては、52thJECFA で設定された決定樹⁶⁾を採用している。決定樹のフローに従い、ヒト腸内細菌に対し薬物の最も感受性の高い作用を決定する項で、感受性の高い作用として、コロニー形成バリアの破壊であると判断している。

ADIの設定は、ヒトでの単回投与試験が微生物学的 ADI を設定に適していると判断し、NOEL

1 として 50 mg/day(0.83mg/kg 体重)を採用し、個人差 10、サンプル数の不足による 10 を加味した
2 安全係数 100 を適用し、ADI 0.008mg/kg 体重/日（最近の慣行に従い、有効数字 1 桁で表記）と
3 設定している。

4 5 **【FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較】**

6 上記のように FDA は、微生物学的な試験を実施しておらず、毒性学的 ADI を示している。
7 EMEA 及び JECFA の評価は、評価した試験報告が同一のものであり、ADI の設定に微生物学的
8 ADI を示した点まで同一である。しかしながら、EMEA はヒトへの投与で認められた *Clostridium*
9 *difficile* の便から検出を腸内細菌への影響と見なしていないが、JECFA では、同所見を腸内細菌
10 への影響と判断している。（表 2、3 参照）

11
12 表. 2 ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA	EMEA	JECFA
試験	13 週間亜急性毒性試験	微生物への影響 (<i>in vitro</i>)	微生物への影響 (<i>in vivo</i>)
対象	ラット	<i>Bifidobacterium</i>	ヒト
NOEL	10 mg/kg 体重	MIC ₅₀ 0.12µg/ml	0.83 mg/kg 体重
安全係数	1000	CVMP 算出式使用	100
ADI	0.01 mg/kg 体重/日	0.006 mg/kg 体重/日	0.008 mg/kg 体重/日

13 14 15 16 **【参考資料】**

- 17
18 1) FDA : Freedom of Information Summary, NADA 141-036, 1993.
19 2) FDA : Guideline 3, III.GUDELINE FOR THRESHOLD ASSESSMENT.
20 3) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, PIRLIMYCIN,
21 SUMMARY REPORT(1), 1998.
22 4) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, PIRLIMYCIN,
23 SUMMARY REPORT(2), 2000.
24 5) WHO : Technical Report Series 925, 2004.
25 6) WHO : Technical Report Series 893, 2000.
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

1 表. 3 FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMEA	JECFA
急性		ラット: 1976~4414 mg/kgbw(経口) 死亡ラットの剖検で胃腺、腎臓髓質に充血	
亜急性 (30日)		ラット: 50, 160, 500 mg/kgbw(経口) NOEL: 設定不可 イヌ: 30, 100, 300 mg/kgbw(経口) NOEL: 30 mg/kgbw	ラット: 50, 160, 500 mg/kgbw(経口) NOEL: 設定不可 イヌ: 30, 100, 300 mg/kgbw(経口) NOEL: 30 mg/kgbw
亜急性 (13week)	ラット: 10, 30, 100, 300 mg/kgbw(経口) NOEL: 10 mg/kgbw イヌ: 4, 16, 44, 160 mg/kgbw(経口) NOEL: 16 mg/kgbw	ラット: 10, 30, 100, 300 mg/kgbw(経口) NOEL: 10 mg/kgbw イヌ: 4, 16, 40, 160 mg/kgbw(経口) NOEL: 16 mg/kgbw	ラット: 10, 30, 100, 300 mg/kgbw(経口) NOEL: 10 mg/kgbw イヌ: 4, 16, 40, 160 mg/kgbw(経口) NOEL: 16 mg/kgbw
2世代繁殖	ラット: 100, 200, 400 mg/kgbw(経口) NOEL: 100mg/kgbw	ラット: 100, 200, 400 mg/kgbw(経口) NOEL: 100mg/kgbw(general)	ラット: 100, 200, 400 mg/kgbw(経口) NOEL: 100mg/kgbw
胎児毒性	ラット: 200, 400, 800 mg/kgbw(経口) NOEL: 800 mg/kgbw(催奇形性) 200 mg/kgbw(母体毒性)	ラット: 200, 400, 800 mg/kgbw(経口) NOEL: 特定できず	ラット: 200, 400, 800 mg/kgbw(経口) NOEL: 特定できず 200 mg/kgbw(母体毒性)
		マウス: 100, 400, 1600 mg/kgbw(経口) NOEL: 400 mg/kgbw(母体・胎児毒性) (催奇形性はないと結論)	マウス: 100, 400, 1600 mg/kgbw(経口) NOEL: 400 mg/kgbw(母体・胎児毒性) (催奇形性はないと結論)
遺伝毒性	(<i>in vitro</i>) UDS(Rat Primary Hepatocytes) Ames(TA97,98,100,102,1535) 前進突然変異(AS52/XPRT,CHO/HPRT) Dorosophila Sex-Linked Recessive Lethal Asaay (<i>in vivo</i>) Micronucleus(Mouse) 陰性	(<i>in vitro</i>) UDS(Rat Primary Hepatocytes) Ames(TA97,98,100,102,1535,1537,1538) 前進突然変異(AS52/XPRT,CHO/HPRT) Dorosophila Sex-Linked Recessive Lethal Asaay (<i>in vivo</i>) Micronucleus(Mouse, Rat) 陰性	(詳細な記載無し) 全てのデータは陰性で遺伝毒性はないと結論
微生物への影響		ヒトの腸内細菌: <i>Bifidobacterium</i> MIC50: 0.12 µg/ml ヒト: 0.83, 2.1, 4.15, 8.3 mg/kgbw NOEL: 投与群で <i>Clostridium difficile</i> が便から検出されたが、 <i>in vivo</i> での腸内細菌への NOEL を決定できなかった。	ヒトの腸内細菌: <i>Bifidobacterium</i> MIC50: 0.12 µg/ml ヒト: 0.83, 2.1, 4.15, 8.3 mg/kgbw NOEL: 投与群で <i>Clostridium difficile</i> が便から検出。 NOEL: 0.83 mg/kgbw
免疫毒性		イヌ: 40mg/kgbw で炎症病巣に付随したリンパ過形成(13週間経口) NOEL: 16 mg/kgbw	イヌ: 40mg/kgbw で炎症病巣に付随したリンパ過形成(13週間経口) NOEL: 16 mg/kgbw
ヒトへの影響		ヒト: 1.8 mg/kgbw で軽い頭痛。胃腸障害は認められていない。 ヒト: 0.83, 2.1, 4.15, 8.3 mg/kgbw 胃腸障害も含め、如何なる臨床症状も認められていない。 投与群で好酸球、血漿中無機リン及び尿比重の増加が認められた。	ヒト: 0.83, 2.1, 4.15, 8.3 mg/kgbw 胃腸障害も含め、如何なる臨床症状も認められていない。 投与群で好酸球、血漿中無機リン及び尿比重の増加が認められた。
ADI	ラットの 90 日間亜急性毒性試験の NOEL 10 mg/kgbw に安全係数 1000 を加味し、 0.01 mg/kg 体重/日	ヒト腸内細菌への影響(<i>Bifidobacterium</i> MIC ₅₀ : 0.12 µg/ml)に CVMP の算出式(吸収率: 50%、腸容量: 150ml、定数: <i>in vitro</i> ということで 10)を用い、 0.006 mg/kg 体重/日	投与群で <i>Clostridium difficile</i> が便から検出された点をヒト腸内細菌への影響と判断し、NOEL 0.83mg/kgbw に安全係数 100 を加味し、 0.0083 mg/kg 体重/日

2
3