

1
2
3 (案)
4

5
6 動物用医薬品評価書
7

8
9 トビシリン
10

11
12
13
14
15 2008年12月
16

17 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	
4	
5	○審議の経緯
6	○食品安全委員会委員名簿
7	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿
8	○要約
9	
10	I. 評価対象動物用医薬品の概要
11	1. 用途
12	2. 有効成分の一般名
13	3. 化学名
14	4. 分子式
15	5. 分子量
16	6. 構造式
17	7. 開発の経緯
18	
19	II. 安全性に係る試験の概要
20	1. 薬物動態試験
21	(1) 吸収 (ラット及びブリ)
22	(2) 分布 (ラット及びブリ)
23	(3) 代謝及び排泄 (ラット)
24	2. 残留試験
25	(1) ブリ①
26	(2) ブリ②
27	3. 急性毒性試験
28	4. 亜急性毒性試験
29	(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)
30	(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)
31	5. 慢性毒性／発がん性試験
32	6. 生殖発生毒性試験
33	(1) 催奇形性試験 (ラット)
34	(2) 催奇形性試験 (ウサギ)
35	7. 遺伝毒性試験
36	8. 微生物学的影響に関する試験
37	9. 一般薬理試験
38	(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響
39	(2) 中枢神経系に及ぼす影響
40	(3) 体性神経系に及ぼす影響

1	(4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響
2	(5) 呼吸・循環器系に及ぼす影響
3	(6) 消化器系に及ぼす影響
4	(7) 水及び電解質代謝に及ぼす影響
5	(8) 血液系に及ぼす影響
6	
7	Ⅲ. 食品健康影響評価
8	1. トビシリンの薬物動態について
9	2. トビシリンの毒性学的影響について
10	(1) 亜急性毒性試験
11	(2) 生殖発生毒性試験
12	(3) 慢性毒性／発がん性試験、遺伝毒性試験
13	(4) トビシリンとベンジルペニシリンの毒性学的影響の比較について
14	3. トビシリンの微生物学的影響について
15	4. 食品健康影響評価について
16	
17	・別紙1：代謝物一覧
18	・別紙2：検査値等略称
19	・参照

1 <審議の経緯>

- 2 2008年 6月 2日 厚生労働大臣より残留基準値の設定に係る食品健康影響評価
3 について要請（厚生労働省発食安第0602008号）
4 2008年 6月 3日 関係書類の接受
5 2008年 6月 5日 第241回食品安全委員会（要請事項説明）
6 2008年 12月 1日 第102回動物用医薬品専門調査会

7

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

10

11 (2006年12月21日から)

- 12 見上 彪 (委員長)
13 小泉 直子 (委員長代理)
14 長尾 拓
15 野村 一正
16 畑江 敬子
17 廣瀬 雅雄
18 本間 清一

19

20

21 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

22

23 (2008年4月1日から)

- 24 三森 国敏 (座長)
25 井上 松久 (座長代理)
26 青木 宙 寺本 昭二
27 今井 俊夫 頭金 正博
28 今田 由美子 戸塚 恭一
29 江馬 眞 中村 政幸
30 小川 久美子 能美 健彦
31 下位 香代子 山崎 浩史
32 津田 修治 吉田 緑
33 寺岡 宏樹

1
2
3
4
5

要約

抗菌剤である「トビシリン (CAS No. 151287-22-8)」について、.....

1 **I. 評価対象動物用医薬品の概要** (参照 1、2：添付資料<開発の経緯、物性>)

2 **1. 用途**

3 抗菌剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：トビシリン

7 英名：Tobicillin

9 **3. 化学名**

10 CAS (No.151287-22-8)

11 和名：4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボキシリック アシッド,3,3-
12 ジメチル-7-オキシ-6-[(フェニルアセチル)アミノ]-(2S-[2.alpha.,5alpha.,
13 6.beta.)]-,3-[(2-メチル-1-オキシ-プロポキシ)メチル]フェニル エステル

14 英名：4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid,3,3-dimethyl-7-oxo
15 -6-[(phenylacetyl)amino]-(2S-[2.alpha.,5alpha.,6.beta.)]-,3-[(2-methyl-1-
16 oxo-propoxy)methyl]phenyl ester

17 IUPAC

18 和名：(+)-イソブチリルオキシメチルフェニル(2S,5R,6R)-3,3-ジメチル-7-オキシ-6
19 -(2-フェニルアセトアミド)-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-
20 カルボキレート

21 英名：(+)-Isobutytyloxymethylphenyl(2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-7-
22 oxo-6-(2-phenylacetamido)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

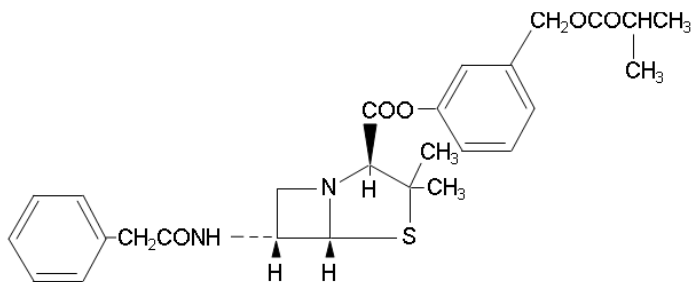
24 **4. 分子式**

25 $C_{27}H_{30}N_2O_6S$

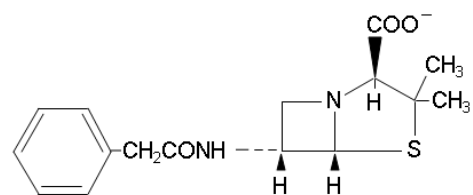
27 **5. 分子量**

28 510.61

30 **6. 構造式**



32 トビシリン



34 (参考) ベンジルペニシリン

1 7. 開発の経緯

2 トビシリンは、ベンジルペニシリンのプロドラッグ化を目的とし、1991年に創製された
3 ベンジルペニシリンのエステル誘導体で、ベンジルペニシリンの安定性と経口投与におい
4 て吸収性を高めた化合物である。

5 ベンジルペニシリンは、ブリのレンサ球菌症の起因菌である *Lactococcus garvieae* に対
6 し、強い抗菌活性を有しているが、胃酸により容易に分解されること、また経口において
7 吸収性が不安定であることから水産用抗菌剤として開発されていなかった。そこでベンジ
8 ルペニシリンの誘導体でのプロドラッグ化を検討し、胃酸に安定でベンジルペニシリンと
9 比較してブリでの経口吸収が約2倍であるトビシリンが見出され、2001年1月製造販売
10 承認がなされた。

11 なお、トビシリンの代謝物であるベンジルペニシリンについては、ポジティブリスト制
12 度導入に伴い残留基準¹が設定されており、2007年5月に食品安全委員会で既に評価して
13 いる。

14

15 II. 安全性に係る知見の概要

16 1. 薬物動態試験

17 (1) 吸収 (ラット及びブリ) (参照3、4: 資料番号追4、資料番号32)

18 **①トビシリン及びベンジルペニシリンの血中濃度 a=吸収 (ブリ)** (参照3: 資料番号追4)

19 養殖ブリ (5尾/群) を用いてトビシリン製剤の単回混餌投与 (ベンジルペニシリンと
20 して100万単位/kg体重) を実施した。経時的 (投与前、投与3、6、9、12、24及び
21 48時間後) に採血を行い、トビシリン及びベンジルペニシリンの血中濃度をHPLCに
22 より測定した。

23 トビシリンでは、投与12時間後までどの時点においてもすべて定量限界 (0.05 µg/g)
24 未満であったため、それ以降の測定は行わなかった。ベンジルペニシリンでは、投与6
25 時間後にC_{max} (平均1.84 µg/g) に達したが、それ以降減少し、投与24時間後には5例
26 中3例で定量限界 (0.05 µg/g) 未満となり、投与48時間後にはすべて定量限界未満と
27 なった。

28 以上の結果からトビシリンは吸収後、速やかに加水分解を受けてベンジルペニシリン
29 となるか、あるいは血中への移行前の消化管上皮等で既にベンジルペニシリンとなり、
30 血中にはベンジルペニシリンのみが移行するものと考えられた。

31

32 **②トビシリン及びベンジルペニシリンの血中濃度 b=吸収 (ラット及びブリ)** (参照4:
33 資料番号32)

34 SD系ラット (雄、8週齢) を24時間絶食の後に開腹し、トビシリン (172 mg/kg 体
35 重、ベンジルペニシリンとして20万単位/kg体重²) を小腸上部の腸管腔内に直接注入
36 した。経時的 (投与20、40、60分後) に門脈から採血し、トビシリン及び予想代謝物
37 であるベンジルペニシリン、代謝物A (m-ヒドロキシベンジルアルコール)、代謝物B

1 平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

2 1単位は0.6 µgのベンジルペニシリンに相当

1 (3-ヒドロキシベンジルイソブチレート) について HPLC により測定した。

2 トビシリン及び代謝物 B の血中濃度はいずれの時点でも定量限界 (トビシリン : 0.05
3 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 B : 0.25 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。ベンジルペニシリン及び代謝物 A の血中濃
4 度は投与 20 分後にそれぞれ最高値の 1.52、0.88 $\mu\text{g/g}$ を示し、その後は減少した。投与
5 60 分後にはそれぞれ 0.72、0.41 $\mu\text{g/g}$ を示した。

6
7 養殖ブリ (越年養殖ブリ、5 尾/群) に 24 時間の絶食をさせた後、トビシリンを強制
8 経口投与 (172 mg/kg 体重、ベンジルペニシリンとして 20 万単位/kg 体重) した。投与
9 30 分後に門脈から採血し、トビシリン及びベンジルペニシリンについて HPLC により
10 測定した。

11 血中トビシリン濃度はいずれの個体も定量限界 (0.05 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。血中ベン
12 ジルペニシリンは平均 0.65 $\mu\text{g/g}^3$ が検出された。

13
14 これらの結果からラット及びブリにおいては、トビシリンは消化管上皮に存在するエ
15 ステラーゼによる加水分解を受けてベンジルペニシリンの形で体内に吸収されると考
16 えられた。

17 **③ベンジルペニシリンの血中濃度(2)薬物代謝試験 (ラット) (参照 5 : 資料番号 33)**

18 **①吸収**

19
20 SD 系ラット (雄、8 週齢、10 匹/群) を用いてトビシリン製剤の単回強制経口投与 (ト
21 ビシリンとして 172 mg/kg 体重 : ベンジルペニシリンとして 20 万単位/kg 体重) を実
22 施した。経時的 (投与前、投与 1、2、3、6、9、12 及び 24 時間後) に採血を行い、ベン
23 ジルペニシリン濃度を HPLC により測定した。

24 血中濃度は平均で投与 1 時間後に C_{\max} に達し、平均 0.47 $\mu\text{g/g}$ であった。投与 24 時
25 間後に 2 例 (0.11、0.09 $\mu\text{g/g}$) で検出されたが、そのほかは定量限界 (0.05 $\mu\text{g/g}$) 未満
26 であった。

27 **④ベンジルペニシリンの血中濃度 (ブリ)**

28
29 養殖ブリ (当歳魚、10 尾/群) を用いてトビシリン製剤の単回混餌投与 (トビシリン
30 として 172 mg/kg 体重 : ベンジルペニシリンとして 20 万単位/kg 体重) を実施した。
31 経時的 (投与前、投与 1、2、3、6、9、12 及び 24 時間後) に採血を行い、ベンジルペ
32 ニシリン濃度を HPLC により測定した。なお、海水温が約 21°C 及び 26°C の 2 区で試験
33 を実施している。

34 血中濃度は、海水温が異なっても投与 3 時間後に C_{\max} に達し、海水温約 26°C で平均
35 1.02 $\mu\text{g/g}$ 、海水温約 21°C で平均 0.65 $\mu\text{g/g}$ であった。投与 24 時間後には、海水温約 26°C
36 の全例で定量限界 (0.05 $\mu\text{g/g}$) 未満であったが、海水温約 21°C では 3 例 (0.10~0.11 $\mu\text{g/g}$)
37 で検出された。(参照 5 : 資料番号 33)

38

³ 5 尾中 1 尾は麻酔により死亡したため 4 尾の平均値

1 養殖ブリ（当歳魚、10尾/群）を用いて同一成分の2種のトピシリン製剤の単回混餌
2 投与（製剤量1g：ベンジルペニシリンナトリウムとして20万単位/kg体重）を実施し
3 た。経時的（投与前、投与1、2、3、6、9、12及び24時間後）に採血を行い、ベンジ
4 ルペニシリン濃度をHPLCにより測定した。試験期間中の水温は25~26°Cであった。

5 平均血中濃度は、両製剤とも同様の推移を示し、それぞれ投与3時間後に C_{max} （1.12、
6 1.20 $\mu\text{g/g}$ ）に達した。その後は直線的に減少し、投与24時間後に検出限界（0.05 $\mu\text{g/g}$ ）
7 未満になった。AUCは両製剤でそれぞれ10.95、10.85 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$ であった。

8 （参照6：資料番号35）

9
10 養殖ブリ（当歳魚、10尾/群）を用いて濃度及び賦形剤の異なる2種のトピシリン製
11 剤の単回混餌投与（製剤量1g：ベンジルペニシリンナトリウムとして20万単位/kg体
12 重）を実施した。経時的（投与前、投与1、2、3、6、9、12及び24時間後）に採血を
13 行い、ベンジルペニシリン濃度をHPLCにより測定した。試験期間中の水温は
14 23.5~25.5°Cであった。

15 平均血中濃度は、両製剤とも同様の推移を示し、それぞれ投与3時間後に C_{max} （0.79、
16 0.93 $\mu\text{g/g}$ ）に達した。その後は直線的に減少し、投与24時間後に検出限界（0.05 $\mu\text{g/g}$ ）
17 未満になった。AUCは両製剤でそれぞれ8.58、8.67 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$ であった。

18 （参照7：資料番号36）

19
20 養殖ブリ（当歳魚、10尾/群）を用いて濃度及び賦形剤の異なる2種のトピシリン製
21 剤の単回混餌投与（製剤量1g：ベンジルペニシリンナトリウムとして20万単位/kg体
22 重）を実施した。経時的（投与前、投与1、2、3、6、9、12及び24時間後）に採血を
23 行い、ベンジルペニシリン濃度をHPLCにより測定した。試験期間中の水温は
24 25.5~26.0°Cであった。

25 平均血中濃度は、両製剤とも同様の推移を示し、それぞれ投与3時間後に C_{max} （0.94、
26 0.92 $\mu\text{g/g}$ ）に達した。その後は直線的に減少し、投与24時間後に検出限界（0.05 $\mu\text{g/g}$ ）
27 未満になった。AUCは両製剤でそれぞれ8.61、8.84 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$ であった。

28 （参照8：資料番号37）

29 30 ②-（2）分布（ラット及びブリ）

31 ①ラット

32 SD系ラット（雄、8週齢、5匹/群）を用いてトピシリン製剤の単回強制経口投与（ト
33 ピシリンとして860 mg/kg体重：ベンジルペニシリンとして100万単位/kg体重）を実
34 施した。経時的（投与前、投与0.5、1、3、6、9及び24時間後）に肝臓、脾臓、腎臓、
35 心臓及び筋肉中のベンジルペニシリン濃度をHPLCにより測定した。

36 ベンジルペニシリンは、いずれの組織にも投与後速やかに分布しており、肝臓では投
37 与30分後に最高値 C_{max} に達し、そのほかの組織では投与1時間後に最高値 C_{max} に達
38 した。ベンジルペニシリン濃度 C_{max} は組織毎に差が認められ見られ、腎臓で最も高く
39 24.04 $\mu\text{g/g}$ 、次いで肝臓の7.44 $\mu\text{g/g}$ 、血液の2.34 $\mu\text{g/g}$ であった。筋肉、脾臓及び心臓
40 の C_{max} 濃度は1 $\mu\text{g/g}$ に達しなかった。

1 2 **b.ブリ ② 分布**

3 養殖ブリ（当年魚、5尾/群）を用いてトピシリン製剤の単回混餌投与（トピシリンと
4 して860 mg/kg 体重：ベンジルペニシリンとして100万単位/kg 体重）を実施した。経
5 時的（投与前、投与3、6、9、12及び24時間後）に肝臓、脾臓、腎臓、筋肉及び脳中
6 のベンジルペニシリン濃度をHPLCにより測定した。

7 組織中濃度は、脳で投与3時間後に、ほかの組織では投与6時間後に**最高値 C_{max}** に
8 達した。**組織中濃度 C_{max}** は、脾臓で最も高く9.78 µg/g、次いで腎臓の8.42 µg/g、肝臓
9 の4.58 µg/g、血液の2.41 µg/gであった。筋肉及び脳**の C_{max} 濃度**はそれぞれ0.25、0.18
10 µg/gであり、ほかの組織に比べ低かった。（参照5：資料番号33）

11 12 **(3.4) 代謝及び排泄（ラット）**（参照9：資料番号34）

13 SD系ラット（雄、8週齢、5匹/群）を用いてトピシリンの単回強制経口投与（860 mg/kg
14 体重：ベンジルペニシリンとして100万単位/kg 体重）を実施した。経時的（投与0.5、
15 1、3、6、9及び24時間後）に採血を行い、代謝物（代謝物A、代謝物C：m-ヒドロキ
16 シ安息香酸、代謝物D：m-スルホオキシ安息香酸（硫酸抱合体）、代謝物E：m-ヒドロ
17 キシ馬尿酸（グリシン抱合体）、代謝物F：m-ヒドロキシ安息香酸グルクロン酸抱合体
18 （エーテル型）濃度をHPLCにより測定した。また、投与24時間後の尿及び糞も採
19 取し、尿では血液で測定した代謝物に加え代謝物G（m-ヒドロキシ安息香酸グルクロン
20 酸抱合体（エステル型））、糞ではトピシリン及びベンジルペニシリンを測定した。

21 22 **① 血中代謝物**

23 ベンジルペニシリンは投与1時間後に C_{max} に達し、平均2.34 µg/gを示したが、投与
24 24時間後には0.10 µg/g⁴となった。代謝物Aはいずれの時点でも定量限界（0.1 µg/g）
25 未満であった。代謝物Cは投与0.5、1、3時間後に各1例（0.51~0.66 µg/g）のみで検
26 出された。代謝物Cの3種類の抱合体（代謝物D~F）については、代謝物Dは投与1
27 時間後に C_{max} に達し、平均4.21 µg/gであったが、投与3時間後には2.64 µg/gとなっ
28 た。代謝物E及び代謝物Fはいずれの時点でも定量限界（0.5 µg/g）未満であった。

29 30 **② 尿中代謝物**

31 投与24時間後の尿中の総ベンジルペニシリン量は平均1.17 mg、代謝物Aは0.03 mg、
32 代謝物Cは0.30 mg、代謝物Dは13.08 mg、代謝物Eは3.17 mgであった。代謝物F
33 及びGは定量限界（25 µg/g）未満であった。

34 35 **③ 糞中代謝物**

36 投与24時間後の糞中の総トピシリン量は平均119.95 mg、ベンジルペニシリン量は
37 平均4.07 mgであった。

38

⁴ 定量限界未満であった3/5例については定量下限値として平均を算出した。

④ まとめ 吸収・排泄

トビシリンの吸収・排泄について表 1 に示した。

トビシリンは糞中に 53.6 %がそのまま排泄され、ベンジルペニシリンとして糞中に 2.8 %、尿中に 0.8 %が排泄された。また、トビシリン投与量の 0.05 %が代謝物 A、0.5 %が代謝物 C、13.7 %が代謝物 D、3.7 %が代謝物 E として尿中に排泄された。なお、代謝物 F 及び G は排泄されていなかった。残りの 28.5 %については、詳細について検討していないが消化管内で分解され、排泄されたと考察された。

表 1 投与されたトビシリンの吸収・排泄の割合(%)

トビシリン投与量	吸収・排泄	排泄時の化合物	割合 (%)
100 万単位 / kg (100 %)	排泄 (82.1 %)	トビシリン	53.6 % (糞中)
		分解物 (詳細不明)	28.5 % (排泄経路不明)
	吸収 (17.9 %)	ベンジルペニシリン	2.8 % (糞中) 0.8 % (尿中)
		代謝物 A	0.05 % (尿)
		代謝物 C ¹⁾	0.5 % (尿)
		代謝物 D ¹⁾	13.7 % (尿)
		代謝物 E ¹⁾	3.7 % (尿)
代謝物 F ¹⁾	0 %		
代謝物 G ¹⁾	0 %		

1) 代謝物 A の代謝物

2. 残留試験

(1) ~~残留試験 (ブリ)~~① (参照 10 : 資料番号 47)

養殖ブリ (当歳魚、5 尾/群) を用いてトビシリン製剤の 5 日間の混餌投与 (製剤として 2g : ベンジルペニシリンとして 40 万単位/kg 体重/日) を実施し、経時的 (投与 16 日前、最終投与 6 時間、1、3、5、7、10、14 日後) に HPLC により各組織における残留性について検討した (定量限界 : 0.08 単位/g)。ただし、トビシリンはプロドラッグであり、ベンジルペニシリンとして体内に分布、排泄されるため本試験ではベンジルペニシリンの生体内での消長によりトビシリンの残留性が検討された。試験期間中の水温は 20.9~23.3℃であった。

試験期間中、一般状態、摂餌行動ともに異常は認められず、各採材時点において外部及び内部所見に異常は認められなかった。実際の摂取量はベンジルペニシリンとして 36.1 万単位/kg 体重/日であった。

各組織中の経時的なベンジルペニシリン残留濃度を表 2 に示した。

最終投与 6 時間後におけるベンジルペニシリン濃度が最も高く、最終投与 1 日後においては 5 例中 1 例の腎臓に 0.27 単位/g のベンジルペニシリンが検出されたのみで、他の組織からは検出されなかった。最終投与 3 日後にはすべての組織からベンジルペニシ

1 リンは検出されなかった。

2

3 表2 トビシリン製剤投与後のベンジルペニシリンの組織中残留濃度 (単位/g) n=5

組織	投与前	6時間後	1日後	3日後	5日後***
血液	—	2.122	—	—	
筋肉	—	*0.170	—	—	
腎臓	—	9.436	0.27**	—	—
肝臓	—	4.512	—	—	

4 * : 5 例中 1 例が検出限界未満、4 例の平均値 ** : 5 例中 1 例からのみ検出

5 *** : 血液、筋肉、肝臓については連続 2 時点で検出限界未満となったため未測定

6 — : 定量限界 (0.08 単位/g) 未満

7

8 (2) ~~残留試験(ブリ)~~② (参照 11 : 資料番号 48)

9 養殖ブリ (2 年魚、5 尾/群) を用いてトビシリン製剤の 5 日間の混餌投与 (製剤とし
10 て 2g : ベンジルペニシリンとして 40 万単位/kg 体重/日) を実施し、経時的 (投与前、
11 最終投与 6 時間、1、2、3、4、5、7 日後) に HPLC により各組織における残留性につ
12 いて検討した (定量限界 : 0.08 単位/g)。ただし、2. (1) と同様な試験ではベンジ
13 ルペニシリンの生体内での消長によりトビシリンの残留性が検討された。

14 試験期間中に死亡例は認められず、一般状態では異常は認められなかった。

15 各組織中の経時的なベンジルペニシリン残留濃度は表 3 に示した。

16 最終投与 6 時間後におけるベンジルペニシリン濃度が最も高く、最終投与 1 日後にお
17 いて腎臓の 5 例中 1 例から 0.18 単位/g、肝臓の 5 例中 2 例から平均 0.245 単位/g のベ
18 ンジルペニシリンが検出されたが、最終投与 2 日後においてはすべての組織からベンジ
19 ルペニシリンは検出されなかった。

20

21 表3 トビシリン製剤投与後のベンジルペニシリンの組織中残留濃度 n=5 (単位/g)

組織	投与前	6時間後	1日後	2日後	3日後*5
血液	—	2.06*1	—	—	
筋肉	—	0.137*2	—	—	
腎臓	—	9.635*1	0.18*3	—	—
肝臓	—	5.183*1	0.245*4	—	—

22 投与前のみ A、B の 2 群 (5 匹/群) が使用された

23 *1 : 5 例中 1 例が定量限界未満、4 例の平均値 *2 : 5 例中 2 例が定量限界未満、3 例の平均値

24 *3 : 5 例中 4 例が定量限界未満 *4 : 5 例中 3 例が定量限界未満、2 例の平均値

25 *5 : 血液、筋肉は連続 2 時点で検出限界未満となったため未測定

26

27 3. 急性毒性試験 (参照 13~15 : 資料番号 14~16)

28 ICR 系マウス及び SD 系ラットにトビシリンを経口、皮下及び腹腔内投与したが 2,000
29 mg/kg 体重の投与でも死亡例は認められなかった。(表 4)

1
2

表4 マウス及びラットにおける各投与経路毎のLD₅₀ n=5

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	>2,000	>2,000
	皮下	>2,000	>2,000
	腹腔内	>2,000	>2,000
	経口 ¹⁾	>2,000	>2,000
ラット	経口	>2,000	>2,000
	皮下	>2,000	>2,000
	腹腔内	>2,000	>2,000

3 1) 強制劣化品で測定した。

4

5 4. 亜急性毒性試験

6 (1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)(参照16:資料番号17)

7 ※偶発的変化、生理的変動の範囲内については削除しました。

8 SD系ラット(6週齢、雌雄各10匹/群)を用いたトピシリンの経口投与(0、200、
9 650、2,000 mg/kg 体重/日)による28日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下
10 のとおりであった。

11 試験期間中、死亡例は認められなかった。

12 一般状態では、200 mg/kg 体重/日投与群の雄3例、650 mg/kg 体重/日投与群の雄全
13 例及び雌1例、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄全例及び雌半数例に一過性の軟便が認め
14 られた。

15 体重では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与7及び27日後に有意差~~なのある~~増
16 加抑制が認められ、摂餌量では、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で投与1週後に減
17 少が認められた。

18 尿検査、眼科学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

19 血液学的検査では、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、200及び650 mg/kg 体重/日
20 投与群の雌でAPTTの短縮が認められたが用量依存性は明らかではなかった。また、650
21 mg/kg 体重/日以上投与群の雄~~でPLTの増加~~及び2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でPLT
22 の増加が認められたが、組織学的に骨髄に変化はなく、被験物質による毒性変化とは考
23 えられなかった。また、白血球百分比においては、200 mg/kg 体重/日投与群の雌にリン
24 パ球率の増加、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌にリンパ球率の増加及び好中球率の減少
25 が認められた。

26 血液生化学的検査では、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でアルブミン分画の増加、
27 雄でTP、Glu、グロブリン分画(α1、β)の減少、A/G比の増加、雌でT.Chol、TG
28 及びPLの減少が認められた。650 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でGOTの増加、雄
29 でAlbの減少、雌でTP、グロブリン分画(α1、β、γ)の減少が認められた。2,000 mg/kg
30 体重/日投与群の雄でALPの増加、グロブリン分画(α2、γ)の減少、雌でAlbの減

1 少が認められた。~~しかし、これらの変化はいずれも生理的変動範囲内と考えられた。~~

2 剖検では、200 mg/kg 体重/日以上投与群のほぼ全例に盲腸の拡張が認められた。2,000
3 mg/kg 体重/日投与群の雌全例では腹腔内脂肪の減少が認められた。

4 臓器重量では、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で盲腸の絶対及び比重量⁵が増加
5 し、雌で心臓の絶対及び比重量、肺及び脾臓の絶対重量が減少した。650 mg/kg 体重/
6 日以上投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量が増加し、心臓の比重量が減少した。2,000
7 mg/kg 体重/日投与群の雄で胸腺の絶対及び比重量の減少、顎下線、心臓、腎臓（左右）
8 及び前立腺の絶対重量の減少、雌では副腎（左）の絶対重量の減少、肝臓の比重量の増
9 加が認められた。200 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肺の絶対重量、雌で肺の比
10 重量の減少が認められた。

11 病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

12 本試験において、抗菌性物質に共通した種々の変化が認められたが、650 mg/kg 体重
13 /日以上投与群でみられた GOT、肝臓重量の増加及び 2,000 mg/kg 体重/日に血投与群でみ
14 られた ALP の増加については認められる変化以外にトピシリン投与に特異的な肝臓
15 に対する影響を示唆する変化と考えられると考えられる明らかな毒性変化は認められ
16 なかったことから、NOAELは雌雄ともに200 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

17
18 ※認められた毒性所見について抗菌性物質に共通して認められる変化について影響なしと
19 してよいか？

21 (2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）（参照 17：資料番号 18）

22 ※偶発的变化、生理的変動の範囲内については削除しました。

23 SD系ラット（6週齢、雌雄各10匹/群）を用いたトピシリンの強制経口投与（0、200、
24 650、2,000 mg/kg 体重/日）による3ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所
25 見は以下のとおりであった。

26 試験期間中、死亡例は認められなかった。

27 一般状態は、200 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 650 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄
28 において投与初期（投与3日後～13日後）に軟便が認められた。

29 体重は、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に増加抑制が認められた。

30 摂餌量は、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で投与第1週後において一過性の減少
31 が認められた。

32 飲水量では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌に増加、雄に増加傾向が認められたが、
33 尿検査においては特記すべき変化は認められなかった。

34 眼科学的検査において、投与に起因する影響は認められなかった。

35 血液学的検査では、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に APTT の短縮、雌に PT の短
36 縮、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に PLT の増加が認められた。

37 血液生化学的検査では、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に A/G 比の増加、タン
38 パク質分画におけるアルブミン分画の増加、グロブリン分画（ $\alpha 3$ 、 γ ）の減少、雄に

⁵ 体重比重量を比重量という。以下同じ。

1 GOT の増加、TP、Glu、TG 及びタンパク質分画における α 1 グロブリン分画の減少、
2 雌にタンパク質分画における β グロブリン分画の減少が認められた。650 mg/kg 体重/
3 日以上投与群の雄に Alb、タンパク質分画におけるグロブリン分画 (α 1、 β) の減少、
4 雌に TP、Glu、T.Chol 及び TG の減少が認められた。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄
5 に ALP の増加、雌で Alb 及びタンパク質分画における α 1 グロブリン分画の減少が認め
6 られた。

7 剖検では、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄全例に盲腸の拡張、650 mg/kg 体重/
8 日投与群の雌 1 例及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 9 例に腹腔内脂肪の減少が認め
9 られた。その他、650 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌各 1
10 例に腎臓嚢胞、650 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例に水腎症が認められた。

11 臓器重量では、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄では盲腸の絶対重量及び比重量の
12 増加が、雌で肝臓の比重量の増加、雄で心臓の絶対重量の減少が認められた。650 mg/kg
13 体重/日以上投与群の雄では肝臓の絶対重量の増加傾向及び比重量の増加が認められた。
14 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌では肝臓の絶対重量の増加、雄で心臓の比重量の減少が
15 認められた。その他、脳、肺、脾臓、腎臓等に有意差が認められたが、いずれも絶対重
16 量あるいは比重量の一方のみの変動であった。

17 病理組織学検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

18 ~~なお、前述の試験(3-(1))で認められた肝臓重量の増加、GOT 及び ALP の増~~
19 ~~加、APTT の短縮が本試験においても認められたものの、投与期間延長による変化の増~~
20 ~~強及び病理組織学的検査における肝障害を示す変化は認められないことから、毒性学的~~
21 ~~に問題となる変化とは考えられなかった。~~

22 本試験において、抗菌性物質に共通した種々の変化が認められたが、200 mg/kg 体重/
23 /日以上投与群の雄にみられた GOT の増加及び 200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌と 650
24 mg/kg 体重/日以上投与群の雄にみられた肝臓重量の増加については認められる変化
25 以外にトビシリン投与に特異的な肝臓に対する影響を示唆する変化と考えられる明ら
26 かな毒性変化は認められなかったことから、~~N~~LOAEL は雌雄ともに ~~2,000~~ 200 mg/kg
27 体重/日であると考えられた。

29 ※ 本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に A/G の増加、タンパク質
30 分画におけるアルブミン分画の増加、 γ グロブリン分画の減少、雄ではタンパク質分画
31 における α 1 及び α 3 グロブリン分画の減少、心臓の絶対重量の増加、雌ではタンパク
32 質分画における α 3 及び β グロブリン分画の減少が認められているが、これらの影響は
33 抗菌性物質に共通して認められる影響と判断し、影響としなくてもよいのか。

35 5. 慢性毒性／発がん性試験

36 慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

38 6. 生殖発生毒性試験

39 ※偶発的变化、生理的変動の範囲内については削除しました。

40 2 世代繁殖試験は実施されていない。

1
2 (1) 催奇形性試験 (ラット) (参照 18 : 資料番号 19)

3 SD 系ラット (24 匹/群) を用いた妊娠 7~17 日のトピシリンの強制経口投与 (0、200、
4 650、2,000 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。母動物を妊娠 20 日に剖検し、胎児を検
5 査した。

6 母動物では、試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。一般状態は、
7 200 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 9 日から軟便が認められ、650 mg/kg 体重/日以上投与
8 群では妊娠 8 日から妊娠末期まで軟便が認められた。体重では、200 及び 650 mg/kg 体
9 重/日投与群では有意差は認められなかったが、~~投与期間中はわずかな増加抑制傾向が認め~~
10 ~~られ、~~2,000 mg/kg 体重/日投与群で~~妊娠 13 及び 15 日に~~対照群と比べて減少が認め
11 ~~られ、投与期間中はわずかな増加抑制傾向が認め~~られた。摂餌量では、200 mg/kg 体重
12 /日以上投与群の妊娠 7~17 日に対照群と比較して~~摂餌量の~~減少が認められた。剖検では、
13 200 mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸の拡張が認められ、その程度は 200 mg/kg 体重/日
14 投与群では軽度から中等度、650 mg/kg 体重/日以上投与群では軽度から重度であった。

15 胎児については、~~妊娠黄体数、着床数、着床率、~~生存胎児数、~~生存率、~~死亡胚・~~死亡~~
16 胎児数、~~胎児死亡率、~~性比、生存胎児体重及び胎盤重量に投与に起因する影響は認めら
17 れなかった。胎児の外表、骨格及び内臓検査で認められた~~異常変異~~については、いずれ
18 も自然発生的にみられるもので、発生頻度に有意差は認められず、一定の傾向もないこ
19 とから偶発的なものと考えられた。

20 なお、軟便及び盲腸の拡張については、抗菌性物質の投与で一般的に認められる腸内
21 細菌叢の変動に基づくものと考えられた。~~トピシリン投与に特徴的な現象ではないと~~
22 ~~考えられた。~~

23 本試験において、母動物~~では~~ 200 mg/kg 体重/日以上投与群で軟便、摂餌量減少が認め
24 られたことから、母動物に対する NOAEL は 200 mg/kg 体重/日未満、~~及び~~胎児では
25 ~~に対して、~~投与に起因する影響が認められないことから、胎児に対する NOAEL は 2,000
26 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

27
28 ※ 母動物における体重変化についても抗菌性物質で一般的に認められる腸内細菌叢の変
29 動に基づくものとして、影響としてとらなくてもよい。

30
31 (2) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 19 : 資料番号 20)

32 ~~※有意差が認められなかったものについては削除しました。~~

33 ニュージーランドホワイト種ウサギ (10 匹/群) を用いた妊娠 6~18 日のトピシリンの
34 強制経口投与 (0、3.3、10、30 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。母動物を妊娠 29
35 日に剖検し、胎児を検査した。

36 母動物では、試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。一般状態では、
37 3.3 mg/kg 体重/日以上投与群で~~糞が少量あるいはみられない状態~~排糞量の減少が認めら
38 れ、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群では顕著であった。30 mg/kg 体重/日投与群の 4 例
39 で妊娠 12~19 日に赤褐色尿が散見された。また、3.3 mg/kg 体重/日以上投与群で各群 1
40 例の流産が認められ、10 mg/kg 体重/日投与群で 1 例の早産が認められたため、それぞ

1 れ発見日に切迫殺した。体重では、~~10 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7~19 日まで増加~~
2 ~~抑制傾向が認められ、~~ 30 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 9 日及び妊娠 11~19 日まで増加
3 抑制が認められた。摂餌量では、10 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 6~8 日に減少が認めら
4 れ、30 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6~20 日 (妊娠 17 日を除く) に減少が認められた。
5 剖検では、3.3 mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸の拡張及び内容物の水様溶化、脾臓の黒
6 色化及び軽度な腫大が認められた。流産・早産した数 4 例中 2 例 では肝臓の黄色化、盲
7 腸内容物の水様化が認められた。

8 胎児については、~~30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に有意ではないが生存胎児体重の低~~
9 ~~値が認められた。その他、妊娠黄体数、着床数、死亡胚・胎児死亡率、生存胎児数、胎~~
10 ~~児体重、~~ 性比及び胎盤重量になどの観察項目では、投与に起因すると考えられる影響は
11 認められなかった。胎児の外表、骨格及び内臓骨格奇形は認められなかった。~~その他、~~
12 ~~骨化状態に関する各骨数に有意差は認められなかった。また、内臓奇形は認められなか~~
13 ~~った。胎児の骨格及び内臓変異については、いずれも自然発生的にみられるもので、発~~
14 ~~生頻度に有意差は認められず、骨格及び内臓変異、骨化遅延の発現についても~~ 一定の傾
15 向がもないことから偶発的なものと考えられた。

16 なお、排糞量減少糞が少量あるいはみられない状態及び同時期からの体重の増加抑制
17 ~~あるいは増加抑制傾向~~については、抗菌性物質の投与で一般的に認められる腸内細菌叢
18 の変動に基づくものと考えられる摂餌量の低下に起因すると考えられた。~~る。~~また、流
19 産・早産した 10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例については、ウサギで摂餌量の
20 継続的な抑制は流産を引き起こすことが知られていること、他の抗生物質を投与した場
21 合にもしばしば認められる変化が認められていることから、抗菌性物質の投与で認めら
22 れる腸内細菌叢の変動による二次的な影響と考えられた。~~トピシリン投与に特徴的な~~
23 ~~現象ではないと考えられた。~~その他の 3.3 及び 10 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例の流産
24 については異常が認められないことから偶発的なものと考えられた。

25 本試験では、母動物では ~~3.3~~ 10 mg/kg 体重/日以上投与群で糞及び解剖所見の変化流産
26 ~~あるいは早産~~が認められたことから、母動物に対するの NOAEL は 3.3 mg/kg 体重/日
27 未滿、胎児では投与に起因する影響が認められなかったことから、胎児に対するの
28 NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

29
30 **※ 脾臓の黒色化及び軽度の腫大について考察されていないが、影響としなくともよい**
31 **か？**

32 33 7. 遺伝毒性試験 (参照 20~22 : 資料番号 21~23)

34 トピシリンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を表 5 及び表 6 にま
35 とめた。

36 表 5 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (参照 : 資料番号 21)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	156、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate (-S9)	陰性

	<i>E. coli</i> WP2uvrA	3.9、7.8、15.6、31.3、62.5、125、250、500 µg/plate (+S9)	陰性
Ames 試験 (参照:資料番号 21)	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537	7.8、15.6、31.3、62.5、125、250、500 µg/plate (-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA1537	10.98、1.95、3.9、7.8、15.6、31.3、62.5 µg/plate (+S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA1535	1.95、3.9、7.8、15.6、31.3、62.5、125、250、500 µg/plate (+S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	156、313、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate (+S9)	陰性
染色体異常試験 (参照:資料番号 22)	チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株(CHL/IU)	5、10、20、40 µg/mL (-S9)	陰性
		19.5、39、78、156 ¹⁾ µg/mL (-S9) 1,250、2,500、5,000 µg/mL (+S9)	陰性

1) 156 µg/mL では中期分裂細胞が観察されなかった。

2

3 表6 *in vivo* 試験

試験	対象	投与量	結果
小核試験 (参照:資料番号 23)	ICR 系マウス骨髄細胞	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 経口投与 (24 時間間隔で 2 回)	陰性

4

5 上記のように実施された *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であり、ト
6 ビシリ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。

7

8. 微生物学的影響に関する試験

トピシリン及びベンジルペニシリンの抗菌活性 (参照 23 : 資料番号 27)

10 ベンジルペニシリンに感受性のあるグラム陽性菌 4 株 (*Staphylococcus aureus*
11 ATCC29213、*Staphylococcus epidermidis* ATCC12228、*Streptococcus faecalis*
12 ATCC29212、*Streptococcus faecium* ATCC19434) とグラム陰性菌 5 株 (*Escherichia*

1 *coli* ATCC27166、*Salmonella typhimurium*1406、*Salmonella enteritidis*1891、
 2 *Shigella dysenteriae* FP49、*Shigella sonnei* JEW-33) の9株を用いてディスク法によ
 3 りトピシリン及びベンジルペニシリンの抗菌活性を調べた。また、それぞれを豚肝臓エ
 4 スターゼにより加水分解処理した後の抗菌活性も調べた。

5 ディスク法によるトピシリン及びベンジルペニシリンの抗菌活性とそれぞれを豚肝
 6 臓エステルゼで処理した後の抗菌活性（阻止円の大きさ）を表7に示した。トピシリ
 7 ンに抗菌活性は認められなかったが、豚肝臓エステルゼで加水分解することにより抗
 8 菌活性が認められた。また、ベンジルペニシリンは豚肝臓エステルゼで処理されると
 9 未処理に比べて阻止円径が小さくなる傾向が認められたが、処理過程での分解に起因す
 10 るものと考えられた。

11
 12 表7 トピシリン及びベンジルペニシリンの抗菌活性

菌種	阻止円径 (mm)			
	PCG*1	トピシリン	PCG + エステルゼ*2	トピシリン + エステルゼ*2
<i>Escherichia coli</i> ATCC27166	35	—*3	29	28
<i>Salmonella typhimurium</i> 1406	34	—	26	22
<i>Salmonella enteritidis</i> 1891	32	—	27	23
<i>Shigella dysenteriae</i> FP49	25	—	23	22
<i>Shigella sonnei</i> JEW-33	22	—	20	18
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	27	—	22	20
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC12228	24	—	21	19
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC29212	30	—	27	25
<i>Streptococcus faecium</i> ATCC19434	33	—	29	27

13 *1：ベンジルペニシリン

*2：豚肝臓エステルゼ、30℃、1時間反応

14 *3：“—”は阻止円を認めず

15
 16 **9. 一般薬理試験**（参照24：資料番号25）

17 **(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響**

18 SD系ラット（6匹/群）にトピシリンを経口投与（0、200、650、2,000 mg/kg 体重）
 19 し、Irwin法に基づいて認知力、気分、運動性、中枢興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、
 20 反射及び自律神経症状等の一般症状を観察したところ、いずれの観察項目においても影
 21 響は認められなかった。

22
 23 **(2) 中枢神経系に及ぼす影響**

24 ICR系マウス（10匹/群）にトピシリンを経口投与（0、200、650、2,000 mg/kg 体
 25 重）し、自発運動量、ヘキソバルビタール誘発麻酔（協力及び拮抗作用）、ペンテトラ
 26 ゴール誘発痙攣（協力作用及び拮抗作用）、電撃誘発痙攣（協力作用及び拮抗作用）、痛

1 覚 (Haffner 法) について検討した。また、日本白色種ウサギ (3~5 匹/群) にトピシリン
2 を経口投与 (0、200、650、2,000 mg/kg 体重) し、体温及び自発脳波について検討
3 した。その結果、2,000 mg/kg 体重投与群 (マウス) のヘキソバルビタール誘発麻酔作
4 用において睡眠時間の軽度の延長が認められたのみであった。

5 6 (3) 体性神経系に及ぼす影響

7 SD 系ラットの横隔膜神経筋標本 (6 例/群) にトピシリンを適用 (0、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、
8 1×10^{-5} g/mL) し、電気刺激による筋収縮変化を 15 分間観察したが、明らかな影響は
9 認められなかった。

10 11 (4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

12 Hartley 系モルモットの摘出回腸 (6 例/群) 及び SD 系ラットの摘出胃底標本 (6 例/
13 群) にトピシリンを適用 (0、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} g/mL) し、トピシリン単独あ
14 るいはアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、セロトニンとの相互作用について
15 検討した。その結果、単独では影響が認められなかったが、相互作用では 1×10^{-5} g/mL
16 適用でモルモット摘出回腸においてアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムの誘
17 発した収縮反応をそれぞれ 54、70 及び 65 %抑制し、ラット摘出胃底標本においてセロ
18 トニンの誘発した収縮反応を 13 %抑制した。

19 20 (5) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

21 ビーグル種イヌ (3 匹/群、ペントバルビタール麻酔下) を用いた十二指腸内投与 (0、
22 200、650、2,000 mg/kg 体重) において呼吸運動、血圧、心拍数及び大腿動脈血流量に
23 影響は認められず、心電図に対しても明らかな影響は認められなかった。

24 25 (6) 消化器系に及ぼす影響

26 ICR 系マウス (10 匹/群) にトピシリンを経口投与 (0、200、650、2,000 mg/kg 体
27 重) し、トピシリン投与 1 時間後に炭末 (5 %炭末液 10 mL/kg 体重) を経口投与して
28 胃腸管内輸送能を検討した。その結果、小腸の全長、炭末移動距離及び炭末移動率に影
29 響は認められなかった。

30 31 (7) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

32 SD 系ラット (10 匹/群) に生理食塩水 (25 mL/kg 体重) を経口投与後、トピシリン
33 を経口投与 (0、200、650、2,000 mg/kg 体重) し、投与後 3 時間及び 6 時間の尿量、
34 投与後 3 時間及び 6 時間の尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- を測定した。その結果、650 mg/kg 体重
35 投与群において投与後 6 時間尿の Cl^- 電解質排泄量、2,000 mg/kg 体重投与群において投
36 与後 3 時間及び 6 時間の尿量、投与後 6 時間尿の Na^+ 及び Cl^- 電解質排泄量の減少が認
37 められた。

38 39 (8) 血液系に及ぼす影響

40 SD 系ラット (6 匹/群) にトピシリンを経口投与 (0、200、650、2,000 mg/kg 体重)

1 し、投与1時間後に採血を行い溶血性及び血液凝固について検討した。その結果、赤血
2 球浸透圧脆弱性試験及び血液凝固試験において明らかな影響は認められなかった。

4 III. 食品健康影響評価

5 1. トビシリンの薬物動態について

6 ラット及びブリにおいて、トビシリンは消化管上皮に存在するエステラーゼによる
7 加水分解を受けてベンジルペニシリンの形で体内に吸収されると考えられた。また、
8 ラットのトビシリン投与24時間後の糞及び尿を調べた結果、投与したトビシリンの
9 53.6%が吸収されずに排泄され、17%がベンジルペニシリン及び代謝物(A、C~G)
10 として尿中から排泄され、残りの28.5%はトビシリンの分解物として吸収されずに排
11 泄されたと考察された。以上のことから、投与されたトビシリンは食品中にベンジル
12 ペニシリンとして残留するものと考えられた。

14 2. トビシリンの毒性学的影響について

15 (1) 亜急性毒性試験

16 亜急性毒性試験については、ラットを用いた28日及び3ヶ月間の試験が実施され
17 ており、抗菌性物質に共通して認められる変化のほかに、~~以外に~~トビシリン投与に特
18 異的と考えられる~~肝臓への影響を示唆する明らかな毒性変化がは認められなかつた~~こ
19 とから、~~最も低い~~NOELは~~28日間及び~~3ヶ月間亜急性毒性試験で得られた~~2,000~~
20 200 mg/kg 体重/日であった。

22 (2) 生殖発生毒性試験

23 2世代繁殖試験は実施されていないが、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が
24 実施されており、ラットにおいては~~母親動物の妊娠維持生殖能~~に影響は認められず、
25 催奇形性も認められなかった。ウサギにおいては、~~母親動物~~で流産及び早産が認めら
26 れたが胎児への影響は認められず、催奇形性は認められなかった。これらの試験で最
27 も低いNOELはウサギの催奇形性試験の母動物に対する3.3 mg/kg 体重/日~~未満~~
28 であった。

30 (3) 慢性毒性/発がん性試験、遺伝毒性試験

31 慢性毒性/発がん性試験については実施されていない。

32 しかしながら、遺伝毒性試験については、*in vitro*の細菌を用いた復帰突然変異試
33 験、Ames試験及び動物細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo*試験の小核試験のい
34 ずれも陰性であった。~~これらの~~ことから、トビシリンは生体にとって問題となる遺伝毒
35 性を示さないものと考えられる。

36 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
37 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
38 断された。

40 (4) トビシリンとベンジルペニシリンの毒性学的影響の比較について

1 トピシリンの毒性学的影響が認められた最も低い用量は 10 mg/kg 体重/日で、最も
2 低い NOAEL はウサギの催奇形性試験における 3.3 mg/kg 体重/日であった。この知
3 見から ADI を算出すると、種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL へ変換するた
4 め及び慢性毒性試験を欠くことによる 10 の安全係数 1,000 を適用し、3.3 µg/kg 体重
5 /日 (198 µg/ヒト/日) と考えられた。ベンジルペニシリンの食品健康影響評価の結果
6 からベンジルペニシリンの ADI を算出すると 0.5 µg/kg 体重/日 (30 µg/ヒト/日) と
7 考えられ、ベンジルペニシリンの ADI がより低い値であった。

8 また、トピシリンの毒性試験においては、抗菌性物質 (ベンジルペニシリン) に起
9 因する影響が、トピシリンに特異的な影響より低い用量で認められている。

11 3. トピシリンの微生物学的影響について

12 トピシリンには抗菌活性は認められず、エステラーゼによる加水分解で生成された
13 ベンジルペニシリンには抗菌活性が認められた。

14 また、ベンジルペニシリンの微生物学的 ADI を算出するための現時点で利用可能な
15 データは得られていない。

17 4. 食品健康影響評価について

18 トピシリンは食品中にベンジルペニシリンとして残留すること、トピシリンよりベ
19 ンジルペニシリンの毒性影響が強いこと及びトピシリンには抗菌活性が認められない
20 ことを考慮すると、トピシリンの食品健康影響評価については、既に食品安全委員会
21 で評価を終了しているベンジルペニシリンの食品健康影響評価の結果 (平成 19 年 5
22 月 31 日付け 府食第 538 号) を用いることが適当であると考えられた。

24 (参考) ベンジルペニシリンの食品健康影響評価

25 評価に利用できる毒性学的知見は少ないが、ペニシリンに感作されたヒトがベンジ
26 ルペニシリンを含む食品を摂取した際に認められた悪影響に関する報告が存在してい
27 る。JECFA、あるいは我が国で過去に実施された評価では、これらの報告が主として
28 過敏症に関するものであること、あるいは既知見から考えて、ベンジルペニシリンの
29 ヒトの健康への影響については、ヒトへの過敏症の影響を特に考慮する必要があると
30 考えられるとしている。許容量については、40 µg 未満のベンジルペニシリンの経口
31 摂取によっても過敏症が生じたと考えられる症例に基づき、一日摂取量が 30 µg/ヒト
32 未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと判断するとともに、過敏症であるこ
33 とから、その量的な判断は難しく、ベンジルペニシリンの摂取は実行上可能な限り少
34 なくすることが望ましいと付記している。

35 今般、ヒトにおける危害情報を含め、毒性や安全性について特に新たな知見は報告
36 されておらず、現時点における食品健康影響評価としては、一日摂取量を 30 µg/ヒト
37 未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないと判断するとした評価を変更する必要
38 はないと考えられる。なお、ベンジルペニシリンの摂取を実行上可能な限り少なくす
39 ることが望ましいとする付記については、引き続き留意されるべきであることを申し
40 添える。

1 <別紙 1 : 代謝物一覧>

名称	内容
代謝物 A	m-ヒドロキシベンジルアルコール
代謝物 B	3-ヒドロキシベンジルイソブチレート
代謝物 C	m-ヒドロキシ安息香酸
代謝物 D	m-スルホオキシ安息香酸 (硫酸抱合体)
代謝物 E	m-ヒドロキシ馬尿酸 (グリシン抱合体)
代謝物 F	m-ヒドロキシ安息香酸グルクロン酸抱合体 (エーテル型)
代謝物 G	m-ヒドロキシ安息香酸グルクロン酸抱合体 (エステル型)

2

1 <別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHL	チャイニーズハムスター胚由来細胞株
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NOAEL	無毒性量
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

2

1 <参照>

- 2 1 セラケム株式会社. 添付資料: 開発の経緯 (未公表)
- 3 2 セラケム株式会社. 添付資料: 物性 (未公表)
- 4 3 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号追 4 (未公表)
- 5 4 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 32 (未公表)
- 6 5 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 33 (未公表)
- 7 6 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 35 (未公表)
- 8 7 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 36 (未公表)
- 9 8 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 37 (未公表)
- 10 9 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 34 (未公表)
- 11 10 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 47 (未公表)
- 12 11 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 48 (未公表)
- 13 12 食品安全委員会. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 19 年 5 月 31 日付け
14 府食第 538 号) : 動物用医薬品評価書 ベンジルペニシリンの食品健康影響評価につ
15 いて, 2007 年
- 16 13 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 14 (未公表)
- 17 14 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 15 (未公表)
- 18 15 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 16 (未公表)
- 19 16 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 17 (未公表)
- 20 17 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 18 (未公表)
- 21 18 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 19 (未公表)
- 22 19 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 20 (未公表)
- 23 20 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 21 (未公表)
- 24 21 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 22 (未公表)
- 25 22 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 23 (未公表)
- 26 23 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 27 (未公表)
- 27 24 セラケム株式会社. 添付資料: 資料番号 25 (未公表)