

(案)

動物用医薬品評価書

トビシリン

2008年12月

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 (ラット及びブリス)
22	(2) 分布 (ラット及びブリス)
23	(3) 代謝及び排泄 (ラット)
24	2. 残留試験
25	(1) ブリス①
26	(2) ブリス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 2008年 12月 24日 第104回動物用医薬品専門調査会

8  
9

10 <食品安全委員会委員名簿>

11

12 (2006年12月21日から)

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

20  
21

22 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

23

24 (2008年4月1日から)

- 25 三森 国敏 (座長)  
26 井上 松久 (座長代理)  
27 青木 宙 寺本 昭二  
28 今井 俊夫 頭金 正博  
29 今田 由美子 戸塚 恭一  
30 江馬 眞 中村 政幸  
31 小川 久美子 能美 健彦  
32 下位 香代子 山崎 浩史  
33 津田 修治 吉田 緑  
34 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

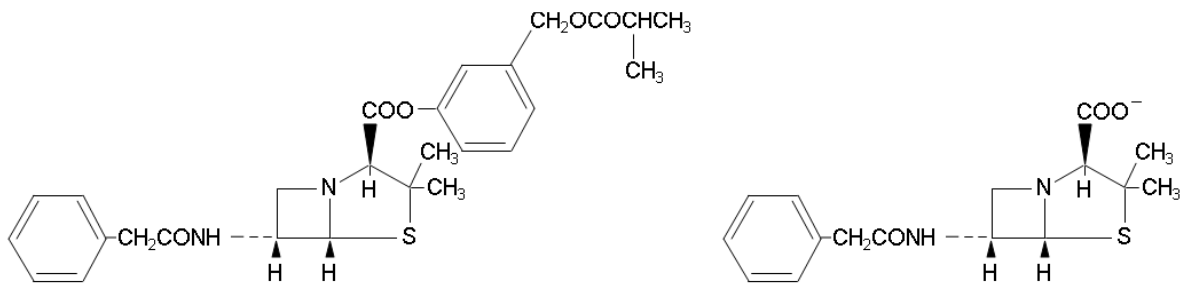
18 **4. 分子式**

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

21 **5. 分子量**

22 510.61

24 **6. 構造式**



25

26 トビシリン

(参考) ベンジルペニシリン

27

28

29 **7. 開発の経緯**

30 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  
31 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  
32 て吸収性を高めた化合物である。

33 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  
34 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

1 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  
2 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  
3 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  
4 の承認がなされた。

5 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  
6 度導入に伴い残留基準<sup>1</sup>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  
7 いる。

8

## 9 II. 安全性に係る知見の概要

### 10 1. 薬物動態試験

11 (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)

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

13 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  
14 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  
15 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  
16 より測定した。

17 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)  
18 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  
19 時間後に C<sub>max</sub> (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  
20 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  
21 なった。

22 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  
23 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、  
24 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。

25

26 ②トビシリン及びベンジルペニシリンの血中濃度 (ラット及びブリ) (参照 4: 資料番号  
27 32)

28 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  
29 重、ベンジルペニシリンとして 20 万単位/kg体重<sup>2</sup>) を小腸上部の腸管腔内に直接注入  
30 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  
31 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 (3-  
32 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。

33 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  
34 µg/g、代謝物 B: 0.25 µg/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  
35 度は投与 20 分後にそれぞれ最高値の 1.52、0.88 µg/g を示し、その後は減少した。投与  
36 60 分後にはそれぞれ 0.72、0.41 µg/g を示した。

37

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 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、トピシリンを強制  
2 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  
3 30分後に門脈から採血し、トピシリン及びベンジルペニシリンについてHPLCにより  
4 測定した。

5 血中トピシリン濃度はいずれの個体も定量限界（0.05 µg/g）未満であった。血中ベン  
6 ジルペニシリンは平均0.65 µg/g<sup>3</sup>が検出された。

8 これらの結果からラット及びブリにおいては、トピシリンは消化管上皮に存在するエ  
9 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  
10 えられた。

### 12 ③ベンジルペニシリンの血中濃度（ラット）（参照5：資料番号33）

13 SD系ラット（雄、8週齢、10匹/群）を用いてトピシリン製剤の単回強制経口投与（ト  
14 ピシリンとして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  
15 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  
16 ジルペニシリン濃度をHPLCにより測定した。

17 血中濃度は平均で投与1時間後にC<sub>max</sub>に達し、平均0.47 µg/gであった。投与24時  
18 間後に2例（0.11、0.09 µg/g）で検出されたが、そのほかは定量限界（0.05 µg/g）未満  
19 であった。

### 21 ④ベンジルペニシリンの血中濃度（ブリ）

22 養殖ブリ（当歳魚、10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  
23 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。  
24 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  
25 ニシリン濃度をHPLCにより測定した。なお、海水温が約21℃及び26℃の2区で試験  
26 を実施している。

27 血中濃度は、海水温が異なっても投与3時間後にC<sub>max</sub>に達し、海水温約26℃で平均  
28 1.02 µg/g、海水温約21℃で平均0.65 µg/gであった。投与24時間後には、海水温約26℃  
29 の全例で定量限界（0.05 µg/g）未満であったが、海水温約21℃では3例（0.10~0.11 µg/g）  
30 で検出された。（参照5：資料番号33）

32 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（製造所が  
33 異なる同一処方）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  
34 20万単位/kg 体重）を実施した。経時的（投与前、投与1、2、3、6、9、12及び24時  
35 間後）に採血を行い、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  
36 水温は25~26℃であった。

37 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<sub>max</sub>（1.12、  
38 1.20 µg/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 µg/g）

<sup>3</sup> 5尾中1尾は麻酔により死亡したため4尾の平均値



1 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。

2 (参照 6 : 資料番号 35)

3  
4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 23.5~25.5°Cであった。

9 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  $C_{\text{max}}$  (0.79、  
10 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  $\mu\text{g/g}$ )  
11 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。

12 (参照 7 : 資料番号 36)

13  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 25.5~26.0°Cであった。

19 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  $C_{\text{max}}$  (0.94、  
20 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  $\mu\text{g/g}$ )  
21 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。

22 (参照 8 : 資料番号 37)

## 23 (2) 分布 (ラット及びブリ)

### 24 ① ラット

25 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  
26 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  
27 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、  
28 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。

29 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  
30 与 30 分後に最高値に達し、そのほかの組織では投与 1 時間後に最高値に達した。ベン  
31 ジルペニシリン濃度は組織毎に差が認められ、腎臓で最も高く 24.04  $\mu\text{g/g}$ 、次いで肝臓  
32 の 7.44  $\mu\text{g/g}$ 、血液の 2.34  $\mu\text{g/g}$ であった。筋肉、脾臓及び心臓の濃度は 1  $\mu\text{g/g}$ に達しな  
33 かった。

### 34 b.ブリ

35  
36 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  
37 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  
38 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  
39 のベンジルペニシリン濃度を HPLC により測定した。

1 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時間後に最高値に達した。  
2 組織中濃度は、脾臓で最も高く 9.78 µg/g、次いで腎臓の 8.42 µg/g、肝臓の 4.58 µg/g、  
3 血液の 2.41 µg/g であった。筋肉及び脳中の濃度はそれぞれ 0.25、0.18 µg/g であり、ほ  
4 かの組織に比べ低かった。(参照5：資料番号33)

### 6 (3) 代謝及び排泄 (ラット) (参照9：資料番号34)

7 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  
8 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、  
9 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  
10 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  
11 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  
12 (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  
13 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  
14 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。

#### 15 ① 血中代謝物

16 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  
17 24時間後には0.10 µg/g<sup>4</sup>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)未  
18 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)のみで検出さ  
19 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時間後  
20 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となった。代謝  
21 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。

#### 22 ② 尿中代謝物

23 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、  
24 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  
25 及びGは定量限界(25 µg/g)未満であった。

#### 26 ③ 糞中代謝物

27 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  
28 平均4.07 mgであった。

#### 29 ④ まとめ 排泄

30 トピシリンの吸収・排泄について表1に示した。

31 トピシリンは糞中に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  
32 2.8%、尿中に0.8%が排泄された。また、トピシリン投与量の0.05%が代謝物A、0.5%  
33 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  
34

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。

1 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  
 2 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。

3  
 4 表1 ラットに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	排泄時の化合物	割合 (%)
100 万単位 / kg (100 %)	トビシリン	53.6 % (糞中)
	分解物 (詳細不明)	28.5 % (排泄経路不明)
	ベンジルペニシリン	2.8 % (糞中) 0.8 % (尿中)
	ベンジルペニシリン代謝物	14.3 % (排泄経路不明)

5  
 6 **2. 残留試験**

7 (1) **ブリ①** (参照 10 : 資料番号 47)

8 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  
 9 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  
 10 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  
 11 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  
 12 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  
 13 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  
 14 20.9~23.3℃であった。

15 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  
 16 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  
 17 36.1 万単位/kg 体重/日であった。

18 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。

19 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  
 20 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  
 21 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  
 22 リンは検出されなかった。

23  
 24  
 25  
 26 表2 ブリにおける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)

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	—	—	

1 \* : 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 n=5  
 2 \*\*\* : 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  
 3 - : 定量限界 (0.08 単位/g) 未満  
 4

5 **(2) ブリ②** (参照 11 : 資料番号 48)

6 養殖ブリ (2 年魚、5 尾/群) を用いてトピシリン製剤の 5 日間の混餌投与 (製剤とし  
 7 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、  
 8 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  
 9 いて検討した (定量限界 : 0.08 単位/g)。ただし、**2. (1)**と同様本試験ではベンジル  
 10 ペニシリンの生体内での消長によりトピシリンの残留性が検討された。

11 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。

12 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。

13 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  
 14 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  
 15 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  
 16 ルペニシリンは検出されなかった。

17  
 18 表 3 ブリにおけるトピ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)

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	—	—

20 投与前のみ A、B の 2 群 (5 匹/群) が使用された

n=5

21 \*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

22 \*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

23 \*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

24  
 25 **3. 急性毒性試験** (参照 13~15 : 資料番号 14~16)

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

28  
 29 表 4 マウス及びラットにおける各投与経路毎の LD<sub>50</sub> n=5

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (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 <sup>1)</sup>	>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

1) 強制劣化品で測定した。

#### 4. 亜急性毒性試験

##### (1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）（参照 16：資料番号 17）

※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。

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、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のとおりであった。

試験期間中、死亡例は認められなかった。

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られた。

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 週後に減少が認められた。

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。

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 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 の増加が認められたが、組織学的に骨髓に変化はなく、被験物質による毒性変化とは考えられなかった。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が認められた。

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、雄で TP、Glu、グロブリン分画（ $\alpha 1$ 、 $\beta$ ）の減少、A/G 比の増加、雌で T.Chol、TG 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、雄で Alb の減少、雌で TP、グロブリン分画（ $\alpha 1$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ）の減少が認められた。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALP の増加、グロブリン分画（ $\alpha 2$ 、 $\gamma$ ）の減少、雌で Alb の減少が認められた。~~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。~~

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 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。

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<sup>5</sup>が増加し、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/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

<sup>5</sup> 体重比重量を比重量という。以下同じ。

1 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）  
2 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  
3 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  
4 重量の減少が認められた。

5 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。

6 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  
7 /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/日投与群でみら  
8 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に  
9 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な  
10 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。

11  
12 ※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  
13 してよいか？

## 14 15 (2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）（参照 17：資料番号 18）

16 ※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。

17 SD 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、  
18 650、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  
19 見は以下のとおりであった。

20 試験期間中、死亡例は認められなかった。

21 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  
22 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。

23 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。

24 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  
25 が認められた。

26 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、  
27 尿検査においては特記すべき変化は認められなかった。

28 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。

29 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  
30 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。

31 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  
32 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（ $\alpha 3$ 、 $\gamma$ ）の減少、雄に  
33 GOT の増加、TP、Glu、TG 及びタンパク質分画における  $\alpha 1$  グロブリン分画の減少、  
34 雌にタンパク質分画における  $\beta$  グロブリン分画の減少が認められた。650 mg/kg 体重/  
35 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（ $\alpha 1$ 、 $\beta$ ）の減少、  
36 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  
37 に ALP の増加、雌で Alb 及びタンパク質分画における  $\alpha 1$  グロブリン分画の減少が認め  
38 られた。

39 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/  
40 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

1 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  
2 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。

3 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  
4 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  
5 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。  
6 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  
7 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  
8 量あるいは比重量の一方のみの変動であった。

9 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。

10 ~~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~~  
11 ~~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~~  
12 ~~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~~  
13 ~~に問題となる変化とは考えられなかった。~~

14 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  
15 /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  
16 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  
17 以外にトピ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  
18 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  
19 体重/日であると考えられた。

21 ※ 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  
22 分画におけるアルブミン分画の増加、 $\gamma$ グロブリン分画の減少、雄ではタンパク質分画  
23 における $\alpha 1$  及び $\alpha 3$  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  
24 質分画における $\alpha 3$  及び $\beta$ 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  
25 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。

## 27 5. 慢性毒性／発がん性試験

28 慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

## 30 6. 生殖発生毒性試験

31 ~~※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。~~

32 ~~2 世代繁殖試験は実施されていない。~~

### 34 (1) 催奇形性試験（ラット）（参照 18：資料番号 19）

35 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、  
36 650、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  
37 査した。

38 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、  
39 200 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  
40 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

1 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られ、~~2,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 13 及び 15 日に対照群と比べて減少が認められ、~~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/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、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。

7 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れなかった。胎児の外表面、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とから偶発的なものと考えられた。

12 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~~  
14 ~~考えられた。~~

15 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、摂餌量減少が認められたことから、母動物に対する LOAEL は 200 mg/kg 体重/日、及び胎児では~~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 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

20 ※ 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動に基づくものとして、影響としてとらなくてもよいか。

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

24 ※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。

25 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 日に剖検し、胎児を検査した。

28 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、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 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。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、盲腸内容物の水様化が認められた。

39 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



1 ~~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~~  
 2 ~~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~~  
 3 ~~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、~~  
 4 ~~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~~  
 5 ~~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~~  
 6 ~~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~~  
 7 ~~向が~~もないことから偶発的なものと考えられた。

8 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  
 9 ~~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  
 10 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  
 11 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  
 12 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  
 13 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  
 14 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~~  
 15 ~~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  
 16 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。

17 本試験では、母動物では 3.310 mg/kg 体重/日以上投与群で~~糞及び解剖所見の変化流産~~  
 18 ~~あるいは早産~~が認められたことから、母動物~~に対する~~LOAEL は 3.3 mg/kg 体重/日、  
 19 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~~NOAEL は  
 20 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。

22 ※ 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  
 23 か？

24 ※ 上記の所見は、データを確認したところ用量依存性が認められていませんが、トピシ  
 25 リン特異的は影響として扱ってもよろしいでしょうか？

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

28 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  
 29 とめた。

30 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	156、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate (-S9)	陰性
	<i>Escherichia 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	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537	7.8、15.6、31.3、62.5、 125、250、500 µg/plate	陰性

21)		(-S9)	
	<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 <sup>1)</sup> µg/mL (-S9) 1,250、2,500、5,000 µg/mL (+S9)	陰性

1 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

### 9 トビ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*  
13 *coli* ATCC27166、*Salmonella typhimurium*1406、*Salmonella enteritidis*1891、  
14 *Shigella dysenteriae* FP49、*Shigella sonnei* JEW-33) の9株を用いてディスク法によ  
15 りトビ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  
16 ステラーゼにより加水分解処理した後の抗菌活性も調べた。

17 ディスク法によるトビ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

1 臓エステラー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。トピシリン  
 2 に抗菌活性は認められなかったが、豚肝臓エステラーゼで加水分解することにより抗  
 3 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ラーゼで処理されると  
 4 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  
 5 るものと考えられた。

6  
 7 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 + エステラーゼ*2	トピシリン + エステラーゼ*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

8 \*1：ベンジルペニシリン \*2：豚肝臓エステラーゼ、30℃、1時間反応  
 9 \*3：“—”は阻止円を認めず

10  
 11 **9. 一般薬理試験**（参照24：資料番号25）

12 **(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響**

13 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）  
 14 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、  
 15 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  
 16 響は認められなかった。

17  
 18 **(2) 中枢神経系に及ぼす影響**

19 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  
 20 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  
 21 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  
 22 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  
 23 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  
 24 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  
 25 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。

1 **(3) 体性神経系に及ぼす影響**

2 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、 $1 \times 10^{-7}$ 、 $1 \times 10^{-6}$ 、  
3  $1 \times 10^{-5}$  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  
4 認められなかった。

5  
6 **(4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響**

7 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/  
8 群)にトピシリンを適用(0、 $1 \times 10^{-7}$ 、 $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$  g/mL)し、トピシリン単独あ  
9 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  
10 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 $1 \times 10^{-5}$  g/mL  
11 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  
12 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  
13 トニンの誘発した収縮反応を13%抑制した。

14  
15 **(5) 呼吸・循環器系に及ぼす影響**

16 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、  
17 200、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  
18 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。

19  
20 **(6) 消化器系に及ぼす影響**

21 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  
22 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  
23 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  
24 響は認められなかった。

25  
26 **(7) 水及び電解質代謝に及ぼす影響**

27 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  
28 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、  
29 ~~投与後3時間及び6時間の~~尿中 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ を測定した。その結果、650 mg/kg体重  
30 投与群において投与後6時間尿の $\text{Cl}^-$ 電解質排泄量、2,000 mg/kg体重投与群において投  
31 与後3時間及び6時間の尿量、投与後6時間尿の $\text{Na}^+$ 及び $\text{Cl}^-$ 電解質排泄量の減少が認  
32 められた。

33  
34  
35 **(8) 血液系に及ぼす影響**

36 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  
37 重)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  
38 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。

39  
40 **Ⅲ. 食品健康影響評価**

## 1. トピシリンの薬物動態について

ラット及びブリにおいて、トピシリンは消化管上皮に存在するエステラーゼにより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、ラットのトピシリン投与 24 時間後の糞及び尿を調べた結果、投与したトピシリンの 53.6 %が吸収されずに排泄され、3.6 %がベンジルペニシリン及び 14.3 %が代謝物として尿及び糞中に排泄され、残りの 28.5 %はトピシリンの分解物として吸収されずに排泄されたと考察された。以上のことから、投与された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ものと考えられた。

## 2. トピシリンの毒性学的影響について

### (1) 亜急性毒性試験

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~~トピシリン投与に特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認められなかったことから、最も低い N-LOAEL は 28 日間及び 3 ヶ月間亜急性毒性試験で得られた 2,000 200 mg/kg 体重/日であった。

### (2) 生殖発生毒性試験

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、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。これらの試験で最も低い LOAEL 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/日であった。

### (3) 慢性毒性/発がん性試験、遺伝毒性試験

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、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ずれも陰性であった。これらのことから、トピシリンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないものと考えられる。

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。

### (4) トピシリンの毒性学的影響について

トピシリンの投与による毒性学的影響が認められた最も低い用量は、ウサギの催奇形性試験における LOAEL 3.3mg/kg 体重/日であった。この知見におけるウサギへの影響は、主に抗菌性物質の投与による腸内細菌叢への影響を介した二次的なものであることが示唆され、毒性学的影響としては NOAEL に近い LOAEL であると考えられる。このことから、ADI を算出するに当たっては、LOAEL から NOAEL への変換及

1 び慢性毒性試験を欠くことに対する追加の安全係数を 10 とすることにより十分な安  
2 全性を見込むことができると考えられる。したがって、トピシリンの ADI としては、  
3 この LOAEL 3.3mg/kg 体重/日に、種差 10、個体差 10 及び追加の 10 の安全係数 1,000  
4 を適用し、3.3 µg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

### 6 3. トピシリンの微生物学的影響について

7 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  
8 ベンジルペニシリンには抗菌活性が認められることから、ベンジルペニシリンはヒト  
9 の腸内細菌叢に影響を与える可能性が考えられる。しかし、ベンジルペニシリンの微  
10 生物学的 ADI を算出するための利用可能な *in vitro* の MIC<sub>50</sub> のデータが得られてい  
11 ない。現時点で得られているトピシリン投与によるベンジルペニシリンを介した腸内  
12 細菌叢への影響と考えられる LOAEL は、腸内細菌叢の変動に伴う軟便及び盲腸の拡張  
13 が認められた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。したがっ  
14 て、この LOAEL から算出した毒性学的 ADI (3.3 µg/kg 体重/日) は、微生物学的影響  
15 についても考慮されたものであると考えられた。

### 17 4. ベンジルペニシリンの食品健康影響評価について

18 トピシリンは生体内でエステラーゼにより速やかに代謝され、食品中にベンジルペ  
19 ニシリンとして残留すると考えられる。したがって、トピシリンを動物用医薬品とし  
20 て使用した場合には、ベンジルペニシリンによる影響を考慮する必要がある。

21 ベンジルペニシリンを主剤とする動物用医薬品は、国内及び国外で牛、豚、馬、鶏  
22 等の細菌感染症の治療薬として使用されている。またヒト用医薬品としても古くから  
23 使用されている。

24 ベンジルペニシリンについては、既に食品安全委員会において食品健康影響評価が  
25 実施されており、評価結果としては、一日摂取量 30µg/ヒト未満であれば、ヒトに重  
26 大な危険は及ぼさないと考えられるとされ、評価に当たって考慮した影響が過敏症で  
27 あることから、ベンジルペニシリンの摂取は実行上可能な限り少なくすることが望ま  
28 しいと付記されている。

29 今回、ベンジルペニシリンのヒトにおける危害情報を含め、毒性や安全性について  
30 特に新たな知見は報告されていないことから、ベンジルペニシリンの食品健康影響評  
31 価としては、当該ベンジルペニシリンの既存の評価結果を採用することができると思  
32 えられる。

### 35 5. 食品健康影響評価について

36 以上のおり、トピシリンの ADI については、ウサギの催奇形性試験における  
37 LOAEL 3.3mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、3.3 µg/kg 体重/日と設定された。  
38 しかしながら、トピシリンは生体内で速やかに代謝され、食品中にベンジルペニシリ  
39 ンとして残留すると考えられることから、トピシリンを動物用医薬品として使用する  
40 に際しての食品健康影響評価としては、既に食品安全委員会で評価が終了しているべ

1            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 月 31 日付け 府食第 538  
2            号）を採用することが適当であると考えられた。

3

（参考）ベンジルペニシリンの食品健康影響評価（抜粋）

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る。現時点における食品健康影響評価としては、JECFA、あるいは我が国で過去に実施された 40 µg 未満のベンジルペニシリンの経口摂取によって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 30µg/ヒト未満であれば、ヒトに重大な危険は及ぼさないとするとともに、過敏症であることから、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なくすることが望ましいと付記するとして評価を変更する必要はないと考えられた。

4

5

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 <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	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. トビシリン添付資料: 開発の経緯  
3 2 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 物性  
4 3 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号追 4  
5 4 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 32  
6 5 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 33  
7 6 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 35  
8 7 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 36  
9 8 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 37  
10 9 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 34  
11 10 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 47  
12 11 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 48  
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. トビシリン添付資料: 資料番号 14  
17 14 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 15  
18 15 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 16  
19 16 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 17  
20 17 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 18  
21 18 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 19  
22 19 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 20  
23 20 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 21  
24 21 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 22  
25 22 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 23  
26 23 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 27  
27 24 セラケム株式会社. トビシリン添付資料: 資料番号 25