

(案)

飼料添加物評価書

エフロトマイシン

2010年4月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

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	○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿
8	○要約
9	
10	I. 評価対象飼料添加物の概要
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. 開発の経緯及び使用状況等
18	
19	II. 安全性に係る知見の概要
20	1. 薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄）及び残留試験
21	（1）薬物動態試験（ラット）
22	（2）代謝（ラット）
23	（3）薬物動態試験（豚）
24	（4）代謝（豚）
25	（5）残留試験（豚）
26	（6）残留試験（豚）
27	2. 急性毒性試験（マウス及びラット）
28	3. 亜急性毒性試験
29	（1）13週間亜急性毒性試験（マウス）
30	（2）14週間亜急性毒性試験（マウス）
31	（3）14週間亜急性毒性試験（ラット）
32	（4）14週間亜急性毒性試験（イヌ）
33	4. 慢性毒性及び発がん性試験
34	（1）105週間慢性毒性試験/発がん性試験（ラット）
35	（2）94週間発がん性試験（マウス）
36	5. 生殖発生毒性試験
37	（1）繁殖毒性試験（ラット）
38	（2）2世代繁殖毒性試験（ラット）

1	(3) 催奇形性試験 (マウス)
2	(4) 催奇形性試験 (ラット)
3	(5) 繁殖試験 (豚)
4	6. 遺伝毒性試験
5	7. 飼養試験 (豚)
6	8. その他の知見
7	(1) 急性眼刺激性試験 (ウサギ)
8	(2) 急性皮膚刺激性試験 (ウサギ)
9	9. 薬理学的試験
10	10. 微生物学的影響に関する試験
11	
12	Ⅲ. 食品健康影響評価
13	1. 毒性学的 ADI について
14	2. 微生物学的 ADI について
15	3. ADI の設定について
16	4. 食品健康影響評価について
17	
18	表 5
19	・ 別紙 1
20	・ 参照
21	

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)

2008年 9月 12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0912007号)

2008年 9月 25日 第255回食品安全委員会(要請事項説明)

2010年 4月 16日 第37回肥料・飼料等専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年7月1日から)

小泉 直子(委員長)

見上 彪(委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

*: 2009年7月9日から

5

6 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2009年10月1日から)

唐木 英明(座長)

酒井 健夫(座長代理)

青木 宙 高橋 和彦

秋葉 征夫 舘田 一博

池 康嘉 津田 修治

今井 俊夫 戸塚 恭一

江馬 眞 細川 正清

桑形 麻樹子 宮島 敦子

下位 香代子 元井 菫子

高木 篤也 吉田 敏則

要 約

1
2
3
4
5
6

N-メチルヒドロキシピリドングリコシド系抗生物質である飼料添加物エフロトマイシン (CAS No.61288-15-1) について、飼料添加物指定時の試験成績等の抄録、FDA の承認時の資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

(以下、調査会終了後作成)

1 I. 評価対象飼料添加物の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：エフロトマイシン

7 英名：Efrotomycin

8

9 3. 化学名

10 CAS (No.61288-15-1)

11 英名：31-*O*[6-deoxy-4-*O*-(6-deoxy-2,4-di-*O*-methylhexopyranosyl)-3-*O*-
12 methylhexopyranosyl]-1-methylmocimycin

13

14 4. 分子式

15 $C_{59}H_{88}N_2O_{20}$

16

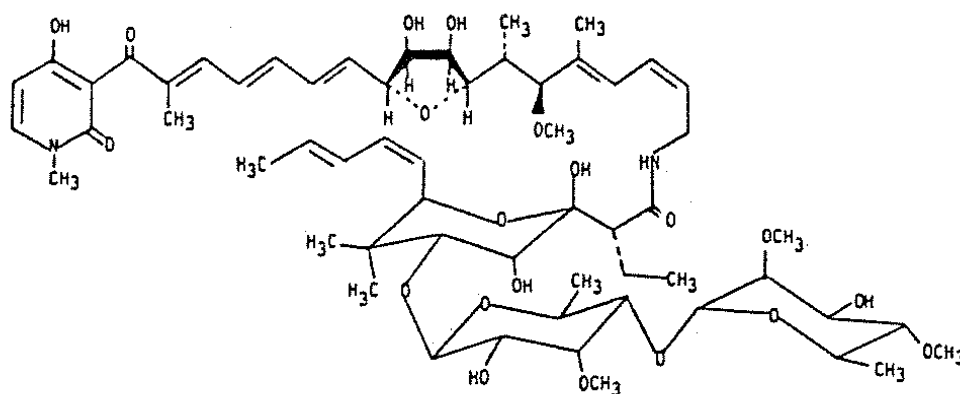
17 5. 分子量

18 1145.33

19

20 6. 構造式

21 エフロトマイシン A₁



22

23

24 7. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2、3)

25 エフロトマイシンは、1976年 *Nocardia lactamdurans* の培養液から発見された
26 *N*-メチルヒドロキシピリドングリコシド系抗生物質である。

27 本品は、主としてグラム陽性菌に有効な狭範囲スペクトルの抗生物質で、
28 *Salmonella*、*Escherichia*、*Bordetella* 等には活性を示さないが、家畜において重
29 要な *Treponema hyodysenteriae*、*Clostridium perfringens* 等に有効であり、飼料

1 添加物分野で開発されることとなった。

2 日本では、エフロトマイシンは昭和 62 年に飼料の安全性の確保及び品質の改善
3 に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）に基づき、飼料が含有している栄養成分の
4 有効な利用の促進を用途とする飼料添加物として指定されている。

5 また、海外においては、~~使用されていない。も、米国等で増体重の促進、飼料効~~
6 ~~率の改善を目的とした飼料添加物として使用されている。~~

7 ヒト用の医薬品としては使用されていない。

8 なお、エフロトマイシンはポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値¹が設定
9 されている。

11 II. 安全性に係る知見の概要

12 本評価書は、飼料添加物エフロトマイシンの指定時の試験成績等の抄録、FDA の承
13 認時の資料等をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。（参照 2、3）

15 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験

16 (1) 薬物動態試験（ラット）（参照 2 P25、P27）

17 ラットを用いた ¹⁴C 標識エフロトマイシンの単回経口投与（0.8 mg/kg 体重）試
18 験が実施された。

19 投与後 48 時間の糞及び尿を経時的に測定した結果、糞中へは投与量の 104.4 %
20 が、尿中には、投与量の 4.7 %が排泄された。

22 ラットを用いて ¹⁴C 標識エフロトマイシンをコールドキャリアーと共に単回経口
23 投与（500 mg/kg 体重）し、吸収、代謝及び排泄が調べられた。

24 投与 6 時間後、4 %が尿中に排泄され、84 %が消化管内に存在していた。また、
25 投与 6 時間後における臓器への移行率は、肝臓 1.2 %、血液 0.8 %、腎臓 0.3 %、筋
26 肉 0.1 %及び脂肪では 0.0 %であった。全体の回収率は、91%であった。

28 ラットを用いて ¹⁴C 標識エフロトマイシン A₁を経口投与（0.8 mg/kg 体重）し、
29 24 時間の胆汁を集めたて分析がなされた。

30 胆汁中に排泄された量は、投与量の約 13 %で、その大部分は極性代謝物であり異
31 性体のエフロトマイシン B は認められなかった。

33 (2) 代謝（ラット）（参照 2 P26）

34 ラットを用いて ¹⁴C 標識エフロトマイシン A₁をコールドキャリアーと共に、単
35 回経口投与（500 mg/kg 体重）し、代謝物のを調査が実施された。

36 肝臓中では、約 70 %がエフロトマイシン A₁のまま回収され、他は代謝物であっ

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

1 た。

2 糞中では、エフロトマイシン A₁ が約 60 %、エフロトマイシン B が 24 %であり、
3 尿中では、エフロトマイシン A₁ は約 14 %、極性代謝物が 67~86 %となっていた。

4 5 (3) 薬物動態試験(豚)(参照2 P25)

6 豚を用いた ¹⁴C 標識エフロトマイシンの 7 日間連続混餌投与 (16 ppm) 試験が実
7 施された。

8 尿及び糞中のエフロトマイシンの濃度は投与開始 3 日後からほぼ一定 (糞中では
9 約 10 ppm、尿中では 0.4 ppm) となり、投与を中止すると 2 日後から急減する傾
10 向を示した。

11 排泄物からの回収率は、糞から 58~76 %、尿からは約 2 %であり、合計 60~78 %
12 であった。

13 14 (4) 代謝(豚)(参照2 P26)

15 豚を用いた ¹⁴C 標識エフロトマイシン A₁ を 7 日間連続混餌投与 (16 ppm) し、
16 代謝物について逆同位体希釈分析 (RIDA) を用いた調査が実施された。

17 豚に投与されたエフロトマイシン A₁ は、豚の消化管内で、約 20 %がエフロトマ
18 イシン B へ代謝される一方、吸収されたエフロトマイシン A₁ は肝臓や腎臓では、
19 約 60~70 %がエフロトマイシン A₁ のまま存在し、残りはより極性の高い代謝物と
20 なっていることが判明した。エフロトマイシン B は臓器や尿中に認められないこと
21 から、この異性体は消化管から吸収されないものと推定された。

22 23 (5) 残留試験(豚)(参照2 P16)

24 豚を用いた 14 週間混飼投与 (16、80、160 ppm) による残留試験が実施された。

25 投与 42 日目、休薬 0、1、3、5、7 日目の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び血
26 清中のエフロトマイシン A₁ 濃度についてを HPLC により分析がされた。

27 16 ppm 投与群では、投与 42 日目及び休薬 0 日目ではほとんど検出されず、休薬 1
28 日目には全試料で検出限界 (0.03 ppm) 以下となった。

29 また、高濃度群 (80、160 ppm 投与群) で、主として小腸、肝臓、血清等に約 1
30 ppm 以下が認められるが、休薬により急激に減衰し、休薬 3 日目には全試料で検出
31 限界以下であった。

32 これらの成績からエフトロマイシンを長期 (14 週間) にわたって連続投与しても、
33 主要臓器・組織中には蓄積又は残留しないと考えられた。

34 35 (6) 残留試験(豚)(参照2 P17)

36 豚を用いた 7 日間混餌投与 (16 ppm) による残留試験が実施された。

37 休薬 6 時間、1、2、3 日目の筋肉、肝臓、腎臓及び血漿中のエフロトマイシン A₁
38 濃度についてを HPLC により分析がされた。

1 休薬 6 時間後には、肝臓及び血漿を中心に ~~0.014~0.066 ppm~~~~14~66 ppb~~ の残
 2 留が認められたが、以後急激に減少し、休薬 1 日目には全臓器で検出限界 (0.01
 3 ppm) 以下となった。

4
 5 **2. 急性毒性試験 (マウス及びラット) (参照 2 P18)**

6 マウス及びラットを用いたエフロトマイシンの急性毒性試験が実施された (表 1)。
 7

8 表 1 急性毒性試験

動物	投与方法	投与量 mg/kg 体重	LD ₅₀ 値 mg/kg 体重	一般症状
マウス	経口	雄及び雌 5,000 ~20,000	雄 約 15,600 雌 >20,000	20,000 mg/kg 体重投与群の投与翌日に雄雌で振戦 せん を、また雄で投与後 1 週間元気消失を認める。
	腹腔内	雄及び雌 840 ~2,400	雄 958 (649~1,413) 雌 927 (688~1,249)	840 mg/kg 体重以上投与群で、投与 2 日後に活動低下、徐呼吸、元気消失を認めた。 投与 1 週間後に生存マウスは、衰弱を示し、またその 23~80 % に体重減少が見られたが、1 例を除き次の 1 週間では全て体重増加を示した。 1,090 mg/kg 体重以上投与群では投与 2 日後に眼瞼下垂、運動失調、振戦 せん を認めた。
	腹腔内	雄及び雌 497 ~1,420	雄 —796 (684~926) 雌 —908 (770~1,070)	同上
ラット	経口	雄及び雌 3,300 <u>3,330</u> ~7,500	雌雄 >7,500	著変認めず
	腹腔内	雄及び雌 592 ~1,690	雄 1,582 (1,181~2,120)	投与 2 時間以内に 1,690 mg/kg 体重投与群の雄で、活動低下、徐呼吸、雌で徐呼吸を認めた。投与 2

			雌 1,481 (1,122~1,955)	<p>日後には、770 mg/kg 体重以上投与群で、活動低下、徐呼吸、1,000 mg/kg 体重以上投与群で被毛粗剛様の所見、1,300 及び 1,690 mg/kg 体重群では、振戦せん、運動失調を認めた。</p> <p>投与 2 及び 3 日後に 1,000 mg/kg 体重以上の投与群で衰弱がみられ、8 日目には 1,000 及び 1,300 mg/kg 体重投与群の雄数例で腹部膨満がみられた。</p>
--	--	--	-----------------------------	---

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

専門委員コメント

マウスの腹腔内投与の 497~1,420 mg/kg 体重(雌雄)の一般症状は、840~2,400 mg/kg 体重と同じなっていますが、用量、所見も全く同じ意ですか？

3. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験(マウス)(参照 2 P18)

マウス(ICR系、雌雄各10匹/群)を用いたエフロトマイシンの13週間混餌投与(飼料中濃度:0、1,000、3,000、10,000及び30,000ppm)による亜急性毒性試験が実施された。

一般症状、体重、摂餌量、食餌効率、被験物質摂取量、尿検査、血液学的・生化学的検査及び病理学的検査の各項目について検査された。

1,000 ppm ~~及び 3,000 ppm~~ 投与群では、エフロトマイシン投与の影響は見られなかった。

3,000 ppm 以上投与群では、Ht の減少が雌にみられた。

10,000 ppm 以上投与群では、腎臓において軽度の尿細管の拡張~~及び~~尿細管上皮の変性が雌雄に、軽度の尿細管の拡張~~及び~~腎盂の拡張が雄にみられた。肝臓の絶対及び比重量の増加が雄にみられた。また、血小板数の増加が雌雄に、総コレステロール量の増加が雌にみられた。

30,000 ppm 投与群では、雌雄とも投与開始後一過性に摂餌量の減少に伴う軽度体重減少及び食餌効率の低下がみられた。また、RBC、Hb 血色素量、~~Ht~~ MCH、MCHC の減少、脾臓の髓外造血亢進傾向、尿の酸性化傾向、肝臓の暗調化、腎臓の表面顆粒状化、肝臓の小葉中心性肝細胞腫大、腎臓の尿細管内硝子円柱が雌雄に、Ht、MCV、尿タンパク及びウロビリノーゲンの減少~~及び~~、腎臓の絶対及び比重量並びに心臓の比重量の減少~~傾向~~が雄に、血漿グロブリン及び無機リンの増加、腎臓の退色、肝臓の絶対及び比重量並びに脾臓の絶対重量の増加、心臓の絶対重量なら

1 びに卵巣の絶対及び比重量の減少、腎臓の尿細管の拡張が雌にみられた。

2 なお、10,000 ppm 以上投与群の雄及び全投与群の雌にみられた組織病変を伴わ
3 ない盲腸の拡張については、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化
4 であり、げっ歯類の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断
5 された。

6 以上より、NOAEL は、雄では 3,000 ppm (雄-340 mg(力価)/kg 体重/日、雌-434
7 mg/kg/日)、雌では 1,000 ppm と考えられた。

9 専門委員コメント

10 1,000 及び 3,000ppm 群の腎臓の組織変化は、背景的な変化あるいは用量との関
11 連性がない変化と考えられました。

12 3,000 ppm 群における RBC の減少は、用量との関連性がないとみられます。

13 3,000 ppm 群の Ht の減少がどの程度のものかはわかりませんが、有意な変化と
14 記載されているため、「Ht の減少が雌にみられた」と記載しました。

15 なお、この Ht の減少を影響とすると、NOAEL は、雌では 1,000 ppm となります。

18 (2) 14 週間亜急性毒性試験 (マウス) (参照 3 P17)

19 マウス (ICR 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間混餌経
20 口投与 (飼料中濃度 : 0、0.5、1.0、2.0 及び 5.0 %) による混餌用量設定毒性試験
21 が実施された。体重、飼料摂取量、臨床症状、剖検所見、病理学的検査 (腎臓)
22 の各項目について検査された。

23 2.0 % 及び 5.0 % 投与群の雌雄で、糸球体腎炎及び尿細管上皮再生の発生数の増加
24 が認められた。

25 以上より、NOAEL は、1.0 % (雄 1,720 mg(力価)/kg 体重/日、雌 2,000 mg(力価)/kg
26 体重/日) と考えられた。

28 (3) 14 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 2 P18~19)

29 ① ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間混餌経
30 口投与 (飼料中濃度 : 0、0.5、1.0、2.0 及び 5.0 %) による混餌用量設定毒性試
31 験が実施された。体重、飼料摂取量、臨床症状、血液学的検査、尿検査及び病
32 理学的検査の各項目について検査された。

33 2.0 % 投与群の雄及び 5.0 % 投与群の雌雄では、投与 1~4 週に体重増加及び飼
34 料摂取量の低下並びに糸球体腎炎が認められた。

35 5.0 % 群では、RBC、Hb、Ht の軽度の減少、腎臓の比重量の増加、尿細管上
36 皮の再生及び多巣状ネフローゼが雌雄で、脾臓の絶対及び比重量の増加が雌で認
37 められた。

38 以上より、NOAEL は、1.0 % (雄 706 mg(力価)/kg 体重/日、雌 810 mg(力価)/kg

1 体重/日) と考えられた。

2
3 ② ラット (CRCD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いた、エフロトマイシンの 14 週間
4 強制経口投与 (0、20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) による亜急性毒性
5 試験が実施された。本試験では、5 の (1) の繁殖毒性試験 (p12) により得ら
6 れた子宮内暴露を受けた児動物を無作為に抽出して用いた。臨床症状、体重、眼
7 検査、血液学的検査、生化学的検査及び病理学的検査の各項目について検査され
8 た。

9 200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で投与に起因する流涎がみられ、
10 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群では苦悶反応も認められた。

11 剖検では、すべての投与群で病理組織学的所見を伴わない盲腸拡張がみられた。
12 この盲腸拡張は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、
13 げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断され
14 た。

15 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で肝臓及び腎臓の絶対及び比重量増加並び
16 に精巢の絶対及び脳比重量減少が認められた。

17 ~~2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群及び対照群に腎臓の間質性細胞浸潤及び単~~
18 ~~状無機質沈着症がみられたが、自然発生的変化と考えられた。~~

19 病理学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

20 以上より、NOAEL は、20 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられた。

21 22 23 専門委員コメント 1

24 2,000mg (力価) /kg 体重/日投与群と対照群でみられる自然発生的変化につい
25 ては、記載する必要はないのではないか。

26 27 専門委員コメント 2

28 「病理学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。」を追記したらど
29 うか。

30 31 32 (4) 14 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 2 P19)

33 イヌ(ビーグル種、雌雄各 3 頭/群)を用いたエフロトマイシンの 14 週間強制経口
34 投与 (0、20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) 試験が実施された。臨床症状、
35 体重、眼検査、心電図検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査及び微生物学的
36 検査の各項目について検査された。

37 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で嘔吐、軟便及び流涎が投与 1~2 週目に頻繁
38 に認められた。

1 20 ~~及び2,000~~ mg(力価)/kg 体重/日 以上投与群の雄並びに 200 mg(力価)/kg 体重/
2 日投与群の雌雄で、投与 4 週目に ALP が増加し、試験終了時には、平均で 50～100 %
3 の増加を示した。200 及び 2,000mg (力価) /kg 体重/日投与群では肝臓の絶対及び
4 比重の増加が雌雄にみられた。しかし、いずれの用量群においても肝臓の病理学的
5 変化は観察され伴っていなかった。

6 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、BUN 及びクレアチニンの増加が雌に、
7 腎臓の尿細管拡張、皮質癒痕及び亜急性腎乳頭炎が雌雄にみられた。

8
9 以上より、NOAEL は、雌では 20 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられたが、
10 雄では特定できなかった。

11
12 上記試験において NOAEL が設定できなかったため、イヌ(ビーグル種、雌雄各 3
13 頭/群)を用いたエフロトマイシンの 14 週間強制経口投与(0、2、5、10 及び 20 mg(力
14 価)/kg 体重/日投与群) 試験が実施された。

15 20 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雄で平均腎臓の比重量の増加がみられたが、前
16 回の試験では 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群においても腎重量に影響が認めら
17 れなかったため、投与に起因する影響ではないと考えられた。前回の試験でみられ
18 た ALP の増加は、最高用量の 20 mg(力価)/kg 体重/日投与群においても認められな
19 かった。

20
21 上記 2 つの試験結果より、NOAEL は雄では 10 mg(力価)/kg 体重/日、雌では 20
22 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられた。

23 24 4. 慢性毒性及び発がん性試験

25 (1) 105 週間慢性毒性試験/発がん性試験(ラット) (参照 2 P20、22、参照 3、 26 P20)

27 ラット(CRCD 系、雌雄各 65 匹/群)を用いた、エフロトマイシンの 105 週間混
28 餌経口投与(飼料中濃度: 0、0.1、0.33 及び 1.0 %) 試験が実施された。このうち、
29 雌雄各 15 匹/群を投与 53 週後に屠殺して中間検査が行われた。臨床症状、体重、
30 飼料摂取量、眼科検査、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査、剖検及び病
31 理組織学的検査の各項目について検査された。

32 1.0 %投与群の雌で投与 52 週後において対照群と比べ約 10 %、投与 105 週後に
33 において約 20 %の有意な体重増加抑制がみられた。

34 0.33 %及び 1.0 %投与群の雌で投与 105 週後において慢性腎炎の発生増加がみら
35 れた。

36 その他の検査項目に投与に起因する影響は認められなかった。

37 以上より、NOAEL は、雄では 1.0%、雌では 0.1 % (雄 ~~43 mg (力価) /kg 体重~~
38 ~~/日、雌 55 mg(力価)/kg 体重/日~~) と考えられた。

1 また、投与に起因する腫瘍の発生増加はみられず、発がん性は認められなかった。

3 (2) 94 週間発がん性試験(マウス) (参照 3 P18~19)

4 マウス (ICR 系、雌雄各 50 匹/群) を用いた、エフロトマイシンの 94 週間混餌
5 経口投与 (飼料中濃度 : 0、0.1、0.33 及び 1.0 %) 試験が実施された。

6 臨床症状、体重、試料摂取量、剖検及び病理組織学的検査の各項目について検査
7 された。

8 1.0 %投与群の雄で投与開始約 50 週後から試験期間を通じて、死亡率のわずかな
9 増加がみられた。

10 1.0 %投与群の雌雄で慢性腎炎の発生増加がみられた。

11 投与に起因する腫瘍の発生増加はみられず、発がん性は認められなかった。

13 5. 生殖発生毒性試験

14 (1) 繁殖毒性試験 (ラット) (参照 2 P20)

15 ラット (CRCD 系、雌 12 匹/群) を用いたエフロトマイシンの強制経口投与 (0、
16 20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) による繁殖毒性試験が実施された。被
17 験物質の投与は、交配 14 日前より妊娠・授乳期間を通し分娩後 21 日まで実施され
18 た。

19 母動物の一般症状、体重、交配率、生殖状況、妊娠期間、胎児の着床後生存率、
20 生育、体重、外表、内臓及び骨格異常について検査された。

21 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で、妊娠 15 日から試験終了日まで流産が発生
22 した。

23 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で、妊娠期間の有意な延長がみられ、これに起
24 因したと~~考えられる~~同群の~~同群の~~児動物平均体重に有意な増加が認められた。

25 児動物の外表検査では 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群 1 匹で短~~縮~~縮~~腸~~腸がみら
26 れた。内臓検査では、同一児に多発性奇形 (馬蹄形腎、短縮尿管、精巣位置異常及
27 び右副腎欠損) がみられた。また、死亡した児では、対照群 2 匹に腰椎及び仙椎の
28 欠損、対照群 1 匹に脊椎骨間過剰化骨部位、2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群 1 匹
29 に頸椎の融合及び不整列がみられた。これらの変化は偶発的なもので~~検体に起因す~~
30 ~~るものでない~~と考えられた。

32 (2) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット) (参照 2 P21)

33 ラット (CRCD 系、雌雄各 30 匹/群) を用いたエフロトマイシンの混餌経口投与
34 (飼料中濃度 : 0、0.1、0.33 及び 1.0 %) による 2 世代繁殖毒性試験が実施された。
35 1 世代につき 2 回~~分娩させた交配を実施した~~。

36 F₀ 及び F₁ 親動物については、臨床症状、体重、飼料摂取量、雌の繁殖状況等
37 について検査し、F_{1a}、F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b} 児動物については、臨床症状、体重、飼料摂
38 取量のほか、生存率、性比、性成熟等を調べた。

1 2 世代のそれぞれの同腹児繁殖を通じ、いずれの投与群においても繁殖、受胎、
2 妊娠期間、新生児生存率、児動物の性比及び成長に何ら影響は認めなかった。また、
3 剖検においても、生殖器、腎臓、膀胱に投与に起因する肉眼的、組織学的変化は認
4 められなかった。

6 (3) 催奇形性試験 (マウス) (参照 2 P21)

7 マウス(CF₁S 系)の妊娠 6 から 15 日に、エフロトマイシンを強制経口投与 (0、
8 20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) し、母動物の生存率、一般症状、体重、
9 生殖状況、胎児の外表、内臓、骨格異常について検査された。

10 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で、母体重増加抑制傾向及び平均胎児重量の有
11 意な減少がみられ、左眼の網膜皺(網膜皺壁)網膜ひだ(胎児 2 匹)が認められた。
12 対照群を含む各群に外表、骨格または内臓の異常が散見されたが、発現頻度に用量
13 反応関係は認められず、対象群と被験物質投与群の間に有意差もみられなかった。
14 その他、全投与群において投与に起因する催奇形性、胚毒性及び胎児毒性は認めら
15 れなかった。

17 上記試験でみられた胎児の体重減少及び網膜皺(網膜皺壁)網膜ひだが、被験物質
18 投与により再現されるかを検討するために、マウス(CF₁S 系)の妊娠 6 から 15 日に、
19 エフロトマイシンを強制経口投与 (0、20、200、1,000 及び 2,000 mg(力価)/kg 体
20 重/日) し、母動物の生存率、一般症状、体重、生殖状況、胎児の外表、内臓、骨格
21 異常について検査された。

22 母動物については、1,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 1 匹に死亡も、対照群
23 の 1 匹の流産がみられた。したが、母動物の体重増加抑制作用にも用量反応関係
24 は認められず、そのほかの投与に起因する死亡、毒性症状もは何ら認められなかつ
25 た。胎児についても被験物質投与の影響はみられなかった。

26 全投与群において、投与に起因する発生毒性/催奇形性、胚毒性及び胎児毒性は認
27 めなかった。上記の試験結果は再現されなかった。

29 以上より、エフロトマイシンの最高 2,000 mg(力価)/kg 体重/日までの妊娠マウス
30 への投与において、催奇形性は認められなかった。

32 (4) 催奇形性試験 (ラット) (参照 2 P21)

33 ラット (CRCD 系、雌 20 匹/群) の妊娠 6 から 15 日に、エフロトマイシンを
34 強制経口投与 (0、20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) し、母動物の生存率、
35 一般症状、体重、及び生殖状況、並びに胎児の外表、内臓及び骨格異常について検
36 査された。

37 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 1 匹で妊娠 16 日に強制経口投与による事故
38 死が発生した。また、同群の平均胎児重量に有意な減少が見られた。その他、全投

1 与群で投与に起因する催奇形性、~~胚毒性及び胎児毒性~~は認められなかった。

2
3 **(5) 繁殖試験 (豚)** (参照 2 P29)

4 豚 (ヨークシャー交雑種、11 週齢未経産雌、16 頭/群) を用いた、エフロトマイ
5 シンの 112 日間 (子豚期～仕上期) 混飼投与 (飼料中濃度: 0 及び 16 ppm、) 試験
6 が実施された。投与 2 か月後に雄豚と交配させて、分娩 21 日後に試験を終了した。

7 雌親豚の臨床症状、体重、妊娠率、分娩率及び出生子豚の生存数、体重、一般症
8 状等について検査を実施した。投与に起因する臨床症状、不妊、流産はみられず、
9 妊娠率、分娩率にも有意差は認められなかった。

10 また、子豚の生存数、体重にも何ら副作用は見られなかった。

11 以上のことから、未経産雌豚に対する子豚期から仕上期におけるエフロトマイシ
12 ンの 16ppm の濃度での混餌投与は、生殖能及び出生児に影響を与えないと考えら
13 れた。

14
15 **6. 遺伝毒性試験** (参照 2 P23)

16 エフロトマイシンの遺伝毒性試験の結果を表 2 及び 3 に示す。 *In vitro* 及び *in*
17 *vivo* のいずれの試験についても陰性であった。

18 したがって、エフロトマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないも
19 のと考えられた。

20
21 表 2 遺伝毒性試験 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA92、TA98、TA100 TA1535、TA1536 TA1537、TA1538	エフロトマイシン (0.25~100 µg/プレート) ±S9	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット肝培養細胞	エフトロマイシン (25、50、100、150 µg/mL)	陰性
遺伝子突然変異試験	V-79 チャイニーズハムスター 肺細胞	エフロトマイシン (0.003~3.0 mM) ±S9	陰性

22
23 表 3 遺伝毒性試験 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス (CF ₁ S 系)	エフロトマイシン	陰性

		(0、60、180、540 mg/kg 体重/回、2回経口投与)	
--	--	-------------------------------------	--

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

7. 飼養試験（豚）（参照 2 P28～29）

(1) 豚（LW ハイブリッド種、1 か月齢、6 頭/群）を用いたエフロトマイシンの 14 週間混餌経口投与（飼料中濃度：0、16、80、160 ppm）試験が実施された。

160 ppm 投与群の 2 頭で、軟便ないし下痢、脱肛部外傷による出血及び 16 ppm 投与群の 1 頭で、増体重の軽度低下を伴う発咳と発熱等が散発してみられたが、いずれもエフロトマイシン投与に起因する所見ではないと考えられた。

80 ppm 投与群では、対照群と比べて、体重の減少傾向がみられ、**飼料摂取量**の低下傾向によるものと思われた。

尿検査、血液学的及び血液生化学的検査では、投与に起因する変動はみられなかった。

剖検では、対照群を含むすべての群の 1 頭ずつに腎臓の嚢胞形成に伴う**陥疝**凹がみられ、また対照群 1 頭で腎臓の軽度萎縮がみられた。

臓器重量では投与に起因すると思われる変動は認められなかった。

以上より、エフロトマイシンの 16、80 及び 160 ppm の濃度での混餌投与は、子豚に対する安全性に問題はないと考えられた。

(2) 豚（ジャーマン・ランドレース種、8 週齢、雄雌各 3 頭/群）を用いた、エフロトマイシンの 28 日間混餌投与（飼料中濃度：0、60、80、160 及び 320 ppm）試験が実施された。

いずれの豚にも副作用、異常な反応は認められなかった。

以上より、16 ppm の 20 倍の濃度を混餌投与しても安全性に問題はないと考えられた。

(3) 豚（ヨークシャー種、9~10 週齢、雌雄各 3 頭/群）を用いた、エフロトマイシンの 21 日間混餌投与（飼料中濃度：0、16 及び 400 ppm）試験が実施された。

400 ppm 投与群では、17 日間にわたり、半固形便、下痢、血便様の下痢及び肛門周囲紅斑がみられた。16 ppm 投与群では、臨床上的影響はみられなかった。

体温、摂餌量、体重増加及び病理解剖学的検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

以上より、豚に対して、21 日間、予定最高用量の 16 ppm の 25 倍量(400 ppm)を混餌投与しても安全性に問題はないと考えられた。

(4) 豚（ヨークシャー雑種、11 週齢、雌雄各 3 頭/群）を用いた、エフロトマイシ

1 ンの 90 日間混餌投与（飼料中濃度：0、16、48 及び 80 ppm）試験が実施された。
2 48 ppm 投与群 1 頭及び 80 ppm 投与群 3 頭で 9 日間軟便及び肛門周囲紅斑が
3 みられた。
4 AST(雄)及び総ビリルビン（雌）において投与及び日数の間に有意な相関がみ
5 られ、RBC、Ht、単球、好酸球、好塩基球数、ALP 及び総タンパク量において
6 投与との有意な相関がみられたが、これらは、いずれも投与に起因するものでは
7 ないと考えられた。
8 以上より、豚に対して 80 ppm の濃度で 90 日間混餌投与しても安全性に問題
9 はないと考えられた。

11 8. その他の知見

12 (1) 急性眼刺激性試験（ウサギ）（参照 2 P23）

13 ウサギ（ニュージーランドホワイ種）を用いて、眼結膜のうにエフロトマイシ
14 ン・アルギン酸マグネシウム（20 %製剤）を 100 mg 入れ、60 秒間暴露した後、
15 無処置とする場合及び 20 秒間暴露した後、温水道水で洗浄する場合の眼反応を検
16 査した。

17 無洗浄の場合では、15 分後に軽度の強膜充血及び液状分泌物がみられたが、2 時
18 間後に軽快又は消失し、24 時間後には正常となった。

19 洗浄した場合では、15 分後に軽度の強膜充血を示し、2 時間後には 1 匹を除き正
20 常となり、24 時間後には全眼正常となった。

21 以上より、20 %製剤の眼刺激性はわずかであると結論された。

23 (2) 急性皮膚刺激性試験（ウサギ）（参照 2 P23）

24 ウサギ（ニュージーランドホワイ種）を用いて、エフロトマイシン・アルギン
25 酸マグネシウム（20 %製剤）を 500 mg 皮膚擦過被験部位及び健常被験部位に暴露
26 し、皮膚刺激性が調べられた。

27 その結果、皮膚刺激症状及び全身の毒性症状は何ら認められなかった。

29 9. 薬理学的試験（参照 2 P24）

30 マウスの一般症状の観察では、エフロトマイシン 500 及び 1,000 mg/kg 体重の
31 腹腔内投与で活動低下、元気消失などの症状が観察された。100 及び 200 mg/kg 体
32 重の腹腔内投与ではほとんど作用は認められなかった。

33 ウサギを用いたエフロトマイシン 20 mg/kg 体重の静脈内投与では、投与直後に
34 死亡した。ウサギの体温及び瞳孔では、エフロトマイシン 10~~20~~mg/kg 体重の静脈
35 腹腔内投与では大きな変動はみられなかったが、250 mg/kg 体重の腹腔内投与では
36 体温の低下が認められた。~~投与直後死亡した。~~ウサギの呼吸数及び心拍数は、10
37 mg/kg 体重の静脈内投与及び 250 mg/kg 体重の腹腔内投与で大きな変動はみられ
38 なかった。~~腹腔内には、被験物質がほとんど吸収されていないと思われるほど多量~~

1 ~~に認められ、その付着部に一致して、本被験物質の物理的刺激性によるものと考えら~~
2 ~~れる出血斑が認められた。~~

10. 微生物学的影響に関する試験

(1) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (参照 4)

平成 18 年度食品安全確保総合調査；動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施）において、ヒト臨床分離株等に対するエフロトマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている（表 4）。

表 4 エフロトマイシンの MIC

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)	
		Efrotomycin	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	128～>128
<i>Enterococcus sp.</i>	30	>128	8～>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides sp.</i>	30	32	2～>128
<i>Fusobacterium sp.</i>	20	32	32～64
<i>Bifidobacterium sp.</i>	30	16	8～32
<i>Eubacterium sp.</i>	20	≤0.06	≤0.06～0.25
<i>Clostridium sp.</i>	30	8	4～8
<i>Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.</i>	30	≤0.06	≤0.06
<i>Prevotella sp.</i>	20	1	≤0.06～4
<i>Lactobacillus sp.</i>	30	>128	128
<i>Propionibacterium sp.</i>	30	2	1～4

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Eubacterium sp.* 及び *Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.* の ≤0.06 μg/mL であり、MICcalc² は 0.000482 mg/mL であった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的 ADI について

エフロトマイシンは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、また、発がん性試験において発がん性は認められていないことから、ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、

² 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

1 イヌを用いた亜急性毒性試験における ALP の増加で、NOAEL は、10 mg(力価)/kg
2 体重/日であった。

3 ADI の設定に当たっては、この NOAEL 10 mg(力価)/kg 体重/日に、安全係数
4 100(種差10、個体差10)を適用するのが適切と考えられ、毒性学的ADIは0.1 mg/kg
5 体重/日と設定された。

7 2. 微生物学的 ADI について

8 VICH ガイドラインに基づく新たな試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度
9 食品安全確保総合調査(動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査)で得られており、
10 この結果から国際的コンセンサス³が得られている手法により微生物学的 ADI を算
11 出することができる。

12 エフロトマイシンの MIC_{calc} に 0.000482 mg/mL、結腸内容物 220 g/日、細菌が暴
13 露される分画に 1.0、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生
14 物学的 ADI を算出した場合、下記のとおりとなる。

$$\text{ADI} = \frac{0.000482^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 220^{*2} \text{ (g/日)}}{1.0^{*3} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.00177$$
$$= 0.0018 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

16
17 *1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

18 *2: 結腸内容物の量

19 *3: 動物に対する投与試験の結果から、エフロトマイシンの大部分が糞中より排泄されることか
20 ら、腸内細菌叢が暴露される分画としての係数を 1.0 とする

22 3. ADI の設定について

23 微生物学的 ADI (0.0018 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.1 mg/kg 体重/日)
24 よりも低く、毒性学的な安全性を担保していると考えられることから、エフロトマ
25 イシンの ADI は、0.0018 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。

27 4. 食品健康影響評価

28 以上より、エフロト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
29 を採用することが適当と考えられる。

30
31 エフロトマイシン 0.0018 mg/kg 体重/日
32

³ 国内の動物用医薬品の承認申請についても、2006年3月より VICH ガイドラインが採用されている。

- 1 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認する
- 2 こととする。
- 3

表5 FDAにおける無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	14週間亜急性 毒性試験	雄：860、1,720、 3,400、9,370 雌：1,040、2,000、 4,320、10,640 (混餌経口投与)	雄：1,720 雌：2,000 (糸球体腎炎、尿細管細胞上皮再生の発生 増加)
	発がん性試験	150、500、1,500 (混餌経口投与)	500 (有意な死亡増加、慢性腎炎の発生増加)
	催奇形性試験	20、200、2,000 (強制経口投与)	母体毒性：2,000 (影響なし) 胎児毒性：200 (胎児重量減少、左目網膜 ひだ)
	催奇形性試験	20、200、1,000、 2,000 (強制経口投与)	— (影響なし)
ラット	14週間亜急性 毒性試験	雄：360、710、 1,440、3,790 雌：400、810、 1,645、4,300 (混餌経口投与)	雄：710 雌：810 (糸球体腎炎、尿細管細胞上皮再生の発生 増加)
	慢性毒性試験	雄：43、146、450 雌：55、178、570 (混餌経口投与)	雄：43 雌：55 (体重増加抑制)
	発がん性試験	雄：43、146、450 雌：55、178、570 (混餌経口投与)	— (腫瘍の発生増加なし)
	催奇形性試験	20、200、2,000 (強制経口投与)	母体毒性：2,000 (影響なし) 胎児毒性：200 (体重減少)
イヌ	14週間亜急性 毒性試験	20、200、2,000 (強制経口投与)	設定できず。 ALPの増加
	14週間亜急性 毒性試験 (追加試験)	1、2.5、5、10 (1日2回強制経 口投与)	10 mg/kg 体重×2 / 日 影響は認められなかった。
ADI			0.01 mg/kg 体重/日 SF：1,000

ADI 設定根拠資料	NOEL : 10 mg/kg 体重/日 イヌ 14 週間亜急性毒性試験(追加試験含む)
------------	---

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35

1 <別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
FDA	米国食品医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
<u>Hb</u>	<u>ヘモグロビン (血色素量)</u>
Ht	ヘマトクリット値
<u>MCH</u>	<u>平均赤血球血色素量</u>
<u>MCHC</u>	<u>平均赤血球濃度</u>
<u>MCV</u>	<u>平均赤血球容積</u>
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

2

- 1 <参照>
- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する
- 3 件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. 旭化成ファーマ株式会社，エフロトマイシン（MK-621）についての試験成績等
- 5 の抄録
- 6 3. FDA、Freedom of Information Summary NADA140-818、1992
- 7
- 8 4. 平成 18 年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響について
- 9 の調査