

(案)

動物用医薬品・飼料添加物評価書

アビラマイシン

2010年6月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	〈審議の経緯〉 3
4	〈食品安全委員会委員名簿〉 3
5	〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉 3
6	要 約 4
7	I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 5
8	1. 用途 5
9	2. 有効成分の一般名 5
10	3. 化学名 5
11	4. 分子式 5
12	5. 分子量 5
13	6. 構造式 6
14	7. 開発の経緯及び使用状況等 6
15	II. 安全性に係る知見の概要 6
16	1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄） 6
17	（1）薬物動態試験（ラット） 7
18	（2）薬物動態試験（豚） 8
19	（3）薬物動態試験（鶏） 10
20	2. 残留試験 11
21	（1）残留試験（豚） 11
22	（2）残留試験（鶏） 12
23	（3）残留試験（七面鳥） 14
24	（4）残留試験（ウサギ） 14
25	3. 急性毒性試験（参照 2～4） 14
26	4. 亜急性毒性試験 15
27	（1）28 日間亜急性毒性試験（マウス） 15
28	（2）2 週間亜急性毒性試験（ラット） 15
29	（3）28 日間亜急性毒性試験（ラット） 16
30	（4）6 ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ） 16
31	（5）21 週間亜急性毒性試験（豚） 17
32	（6）62 日間亜急性毒性試験（鶏） 17
33	（7）14 日間亜急性毒性試験（七面鳥） 17
34	（8）16 週間亜急性毒性試験（七面鳥） 17
35	5. 慢性毒性/発がん性試験 18
36	（1）104 週間慢性毒性/発がん性試験（マウス） 18
37	（2）2 年間慢性毒性/発がん性試験（ラット） 18
38	6. 生殖発生毒性試験 18
39	（1）3 世代繁殖毒性試験（ラット） 18
40	（2）発生毒性試験（ラット） 20

1	(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	21
2	(4) 生殖発生毒性試験 (豚)	21
3	7. 遺伝毒性試験	21
4	8. 特殊試験	23
5	(1) 神経毒性試験 (マウス、ウサギ)	23
6	(2) 皮膚感作試験 (マウス)	23
7	(3) 皮膚感作試験 (モルモット)	23
8	(4) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)	24
9	9. 一般薬理試験	24
10	10. 微生物学的影響に関する試験	24
11	Ⅲ. 食品健康影響評価	26
12	1. 毒性学的 ADI について	26
13	2. 微生物学的 ADI について	26
14	3. ADI の設定について	27
15	4. 食品健康影響評価について	27
16	表 5 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較	28
17	表 6 EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	29
18	表 7 オーストラリアにおける評価	30
19	〈別紙 1 : 検査値等略称〉	31
20	〈参照〉	32
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0912006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 6月 29日 第38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

7 <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 葭子

高木 篤也 吉田 敏則

1 要 約

2

3 オルトソマイシン系の抗生物質である「アビラマイシン」について、各種評価書等
4 (JECFA、EMEA レポート等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

5 以下、調査会后作成

1 I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：アビラマイシン

7 英名：Avilamycin

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：O-(1R)-4-C-acetyl-6-deoxy-2,3-O-methylene-D-galactopyranosylidene
12 -(1'3-4)-2-O-(2-methyl-1-oxopropyl)- α -L-lyxopyranosyl O-2,6-dideoxy-4-O-
13 (3,5-dichloro-4-hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoyl)- β -D-arabino-
14 hexopyranosyl-(1,4)-O-2,6-dideoxy-D-arabino-hexopyranosylidene-(1'3-4)-O-2,6-
15 dideoxy-3-C-methyl- β -D-arabino-hexopyranosyl-(1'3)-O-6-deoxy-4-
16 O-methyl- β -D-galactopyranosyl-(1'4)-2,6-di-O-methyl- β -D-mannopyranoside

17

18 アビラマイシン B

19 英名：O-4-C-acetyl-6-deoxy-2,3-O-methylenehexo-pyranosylidene-(1'3-4)-2-O-
20 acetyl-L-lyxo-pyranosyl O-2,6-dideoxy-4-O-(3,5-dichloro-4-hydroxy-2-
21 methoxy-6-methylbenzoyl)- β -D-arabino-hexopyranosyl-(1'4)-O-2,6-
22 dideoxy-D-ribo-hexopyranosylidene-(1'3-4)-O-2,6-dideoxy-3-C-methyl-D-arabi-
23 no-hexo-pyranosyl-(1'3)-O-6-deoxy-4-O-methyl- β -D-galactopyranosyl-
24 (1'4)-2,6-di-O-methyl-D-mannopyranoside

25

26 4. 分子式

27 $C_{61}H_{88}Cl_2O_{32}$ (アビラマイシン A)

28 $C_{59}H_{84}Cl_2O_{32}$ (アビラマイシン B)

29

30 5. 分子量

31 1403 (アビラマイシン A)

32 1375 (アビラマイシン B)

33

34

35

36

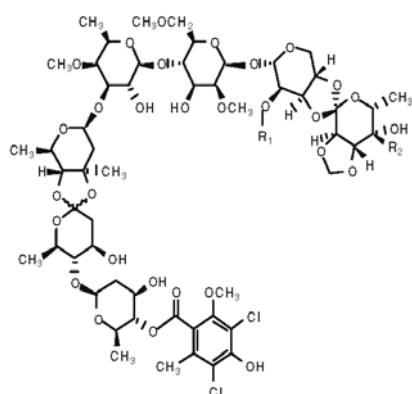
37

38

39

40

1 6. 構造式



アビラマイシン	R ₁	R ₂
A	COCH(CH ₃) ₂	COCH ₃
B	COCH ₃	COCH ₃

12
13 7. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2、3、4)

14 アビラマイシンは、1961 年に *Streptomyces viridochromogenes* A23575
15 (NRRL2860) 株の醗酵濾液から発見されたオルトソマイシン系の抗生物質で、アビラ
16 マイシン A (60 %以上)、アビラマイシン B (18 %未満) 及び 14 の微量因子¹の混合物
17 から成る。

18 アビラマイシンは、主にグラム陽性菌に抗菌力を有し、グラム陰性菌にはほとんど抗
19 菌力を持たない。対象動物で吸収されにくく、残留のおそれが少ないこと等の特長から
20 世界的に開発が進められた。

21 海外では、アビラマイシンは、鶏、七面鳥、豚及びウサギの腸内細菌感染のコントロ
22 ールを目的として動物用医薬品として使用される。鶏、七面鳥及び豚では、100 mg/kg
23 体重/日の用量で 21 日間混餌投与される。ウサギでは、80 mg/kg 体重/日の用量で 28 日
24 間混餌投与される。ヒト用医薬品としては使用されていない。

25 日本では、動物用医薬品としては承認されておらず、豚及び鶏を対象とした飼料添加
26 物として指定されている。

27 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。

28
29 II. 安全性に係る知見の概要

30 本評価書は、JECFA レポート及び飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録をもとに、
31 毒性に関する主な知見を整理したものである。

32
33 1. 薬物動態 (吸収・分布・代謝・排泄) (参照 3、4)

34 アビラマイシンは、豚、ラット及び鳥類では吸収されにくく、広く代謝され、速やか
35 に排泄される。経口投与されたアビラマイシンは、主に糞中に排泄され (90 %以上)、

¹ 14 微量因子：アビラマイシン A、C、D1、D2、E、F、G、H、I、J、K、L、M 及び N

² 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 (参照 1)

1 尿中に排泄されるのは摂取された8%未満である。豚の糞中では、総放射活性の約8%
2 が未変化体に起因するものであった。代謝物は、肝臓では認められたが、他の組織から
3 は検出されなかった。代謝物はアビラマイシンのC環及びD環につながるオルトエステ
4 テルが切断加水分解されることにより生成するものと考えられた。ることにより、代謝
5 物が形成されることにより、代謝物が形成される。主要代謝物はフランビク酸
6 で、豚では尿及び糞中総放射活性残留の40~50%、肝臓中残留の15~20%を占める。ア
7 ビラマイシン投与後に、肝臓中組織中（専門委員：JECFAでは組織中となっています）に微生物
8 学的に活性な残留物は検出されなかった。アビラマイシンは、動物の体内でほとんど
9 代謝されるため、投与された動物の排泄物から環境中に未変化体のまま存在するとは考
10 えられない。ヒトの有用な薬物動態データは得られていない。（参照 3、4）TRS954 p15
11 FAS61 p8

12 13 専門委員コメント1

14 L1で糞中排泄物の8%が未変化体と記載されているので、L8~10「アビ
15 ラマイシンは、動物の・・・考えられない」の文章は矛盾するのではないか。

16 17 専門委員コメント2

18 L8~10「アビラマイシンは、動物の・・・考えられない」の文章は、こ
19 の頁の27~29行目の文章などと齟齬があるようにも思われますので削除す
20 ることはできないでしょうか。

21 22 (1) 薬物動態試験（ラット）（参照4）

23 ラット（SD系、雌雄各3匹、体重：雄248~265g、雌214~222g）を用いて¹⁴C-ア
24 ビラマイシンの3日間強制経口投与（100mg eq/kg体重/日）試験が実施され、初回投
25 与後24時間毎に各被験動物の尿及び糞を別々に採取し総放射活性が測定された。さら
26 に、最終投与後24時間の糞中のアビラマイシン及びその代謝物について測定された。

27 経口投与において、アビラマイシンは速やかに排泄され、投与放射活性の90%以上が
28 最終投与24時間以内に糞中から回収された。尿中への排泄は、投与放射活性の0.25%
29 未満であった。糞の中性画分には放射活性の85~87%、酸性画分には12~14%が含まれ
30 ていた。また、中性画分には、アビラマイシンA及びアビラマイシンBが放射活性の
31 40~60%を占めた。

32
33 ラット（雌雄各3匹）を用いて¹⁴C-アビラマイシンの4.5日間混餌投与（500ppm）
34 試験が実施された。投与期間中の尿及び糞を採取し、試験終了直後の肝臓を採取して代
35 謝物について調べられた。

36 その結果、糞中の総放射活性の約19%はアビラマイシンAであった。糞試料中アビ
37 ラマイシンのオリゴ糖及びeurekanate portion由来の3種類の代謝物が検出され、糞中
38 の最も多い代謝物はフランビク酸であった。フランビク酸は比較的不安定で、すぐ
39 にフランバラクトンに変化した。（参照4）FAS61 p5
40

1 専門委員コメント 3

2 P7 L39~40「フランビク酸は・・・変化した」は、実際にはフランバ
3 ラク톤をフランビク酸として計算しているのか、それともフランバク
4 トンとフランビク酸を別々に測定しているのか分かりにくいので、明確に記
5 載すべきである。測定中に不安定でフランバクトンに変化するのであれば、
6 正確な測定は不可能と思われる。

7
8 (2) 薬物動態試験 (豚) (参照 4)

9 豚 (交雑種、雌 2 頭、体重約 40 kg) に非標識アビラマイシンを 1 日 2 回 7 日間混餌
10 投与 (餌 : 0.9 kg、60 ppm(力価)) された。非標識アビラマイシンの混餌投与後、各豚
11 に ¹⁴C-アビラマイシン (9.3 kBq/mg) を単回混餌投与 (餌 : 450 g、120 ppm(力価)) し、
12 その後、さらに非添加の給餌 (0.9 kg) が 1 日 2 回実施された。

13 2 頭はともに ¹⁴C-アビラマイシン投与 4 日以内に ¹⁴C の大半を排泄し、うち ¹⁴C-ア
14 ビラマイシン投与 2 及び 3 日に 91 %以上が排泄された。放射活性の尿中への排泄は ¹⁴C-
15 アビラマイシン投与 24 時間後までにピークに達した (それぞれ 2.75 及び 3.30 %)。¹⁴C-
16 アビラマイシン投与 9 日後までには、2 頭の豚はそれぞれ総投与放射活性の 96.9 及び
17 99.0 %を排泄した。排泄された放射活性の平均 93.4 %が糞中に認められ、平均 4.54 %
18 が尿中に認められた。(参照 4) FAS61 p5

19
20 子豚 (雌 7 頭、雄 4~5 頭/剤型、体重 7~12 kg) に 3 種類の異なる剤型のアビラマイ
21 シン (結晶状、微粉粒状及び非微粉粒状) が 6 日間混餌投与 (20 ppm) された。糞を
22 微生物学的定量法及びガスクロマトグラフ法 (GC) を用いて検査された。

23 微生物学的には、結晶状、微粉粒状及び非微粉粒状アビラマイシンを含有する飼料を
24 投与された糞で、それぞれ GC で測定したアビラマイシン及びその分解産物の 2.0、4.5
25 及び 15.0 %が活性であり、それぞれアビラマイシンとして 0.94、2.28 及び 8.45 µg/g が
26 含まれていることが示された。GC 測定においては、アビラマイシンにジクロロイソエ
27 バニニック酸への加水分解産物を加えた総残留が測定され、結晶状、微粉粒状及び非微
28 粉粒状アビラマイシンの飼料を投与された糞中にはそれぞれ 43.3、40.1 及び 43.4 µg/g
29 が認められた。(参照 4) FAS61 p6

30
31 豚 (体重約 44 kg) に ¹⁴C-アビラマイシンを 7 又は 10 日間混餌投与 (アビラマイシン
32 として 80 ppm(力価)) し、その排泄物及び肝臓中から放射活性物質を抽出、精製して代
33 謝物が調べられた。排泄物及び肝臓からの放射活性抽出は良好であった。排泄物中から
34 2 種の代謝物が分離され、放射活性の 40~50 %を占める主要なものが肝臓中には
35 15~20 %認められ、質量分析及び NMR 分析の結果、フランバラクトンであることが確
36 認された。また、他方を物理的特性からフランビク酸と推定された。アビラマイシン
37 は、肝臓中には認められなかった。

38 フランバラクトン及びフランビク酸はアビラマイシン抗菌力発現に必須である C 環
39 と D 環のオルトエステルが加水分解されたものであり、ともに抗菌力を持たない。(参
40 照 2)

1 豚（交雑種、去勢雄 5 頭、雌 4 頭、体重約 44 kg）に ^{14}C -アビラマイシンを 12 時間
2 毎に 4、7 又は 10 日間混餌投与（ ^{14}C -アビラマイシンを 76.19 mg/kg 飼料の割合で含む：
3 アビラマイシンとして 80 ppm（力価））された。 ^{14}C -アビラマイシンの 1 日摂取量は約
4 134 mg/頭（アビラマイシンとして 3 mg（力価）/kg 体重）であった。動物は最終投与 6
5 時間後にと殺し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び胆汁を採取して、アビラマイシンの未変
6 化体及びジクロロイソエバニニック酸（dichloroisoevernic acid : DIA）部分を含む残
7 留について検査された。

8 投与 10 日後の肝臓、脂肪及び腎臓における平均総放射活性残留はアビラマイシンと
9 してそれぞれ 0.22、0.12 及び 0.10 $\mu\text{g/g}$ であった。筋肉における残留は 0.025 $\mu\text{g/g}$ 未満
10 であった。筋肉、肝臓及び腎臓において投与開始 4 日以内に放射活性は定常状態濃度に
11 達した。脂肪における放射活性はトリグリセリドの脂肪酸部分に分解された ^{14}C が組み
12 込まれたものであることが示された。

13 毎日の平均投与量の約 7 %が胆汁中に排泄されており、このことから、豚において胆
14 汁排泄はアビラマイシンの主要排泄経路ではなく、アビラマイシンがあまり吸収されな
15 いことが示された。

16 腎臓及び脂肪において、未変化体の残留は認められなかったが、肝臓においては、ア
17 ビラマイシンの痕跡（0.05 $\mu\text{g/g}$ 未満）のみが認められた。肝臓、腎臓の両方ともに検出
18 可能な量の DIA 関連物質の残留が認められ、肝臓においては総放射活性の 50 %かそれ
19 以上を示した。脂肪においては、DIA 関連物質の残留は認められなかった。アビラマイ
20 シン A 及び B は尿及び糞中の総残留放射活性の 5 %未満であった。肝臓及び排泄物の抽
21 出物中に認められた 1 つの主要代謝物の 1 つはフランビック酸で、アビラマイシンの C
22 環及び D 環につながるオルトエステルの切断の結果形成されたものであった。フランビ
23 ック酸は、尿及び糞中には総放射活性残留の 40~50 %、肝臓中には 15~20 %が認められ
24 た。（参照 4）FAS61 p6、TRS954 p22

25 26 専門委員コメント 4

27 L13 の「毎日の平均・・・示された」は、尿中排泄の結果と併せて吸収に
28 ついて考察できるので、胆汁中排泄が少ないから吸収が少ないということは、
29 飛躍した考察である。

30
31
32 豚（雄 4 頭、雌 2 頭、体重約 44 kg）に ^{14}C -アビラマイシンを 12 時間毎 10 又は 14
33 日間混餌投与（60 ppm）した。投与 10 又は 14 日後に、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪を
34 採取し組織中放射活性が測定された。

35 筋肉、肝臓及び腎臓中のアビラマイシン濃度は投与 10 日及び 14 日後では統計学的な
36 差異は認められなかった。脂肪中の平均濃度は投与開始 14 日後の方が 10 日後より有意
37 に高かったが、脂肪中残留はアビラマイシンに関連したものではなく、通常の脂肪酸に
38 組み込まれた放射活性であった。非抽出性の肝臓中残留は肝臓中の総残留の 33~37 %で、
39 10 日間投与群と 14 日間投与群とに差異はなかった。抽出性の肝臓中放射活性は数種の
40 微量な代謝物から構成されていた（ $<0.1 \mu\text{g/g}$ ）。その中でフランビック酸が最も多く、

1 0.06 µg/g の濃度まで含まれていた。肝臓中の ¹⁴C-アビラマイシン濃度は 0.05 µg/g 未満
2 であった。腎臓中放射活性は肝臓中放射活性と質的に同様のパターンであった。投与量
3 の約 92 %が糞から、8 %が尿から回収された。糞中の放射活性は、¹⁴C-アビラマイシン
4 として約 120 µg/g であった。(参照 4) FAS61 p6

5
6 子豚 (30 日齢) にアビラマイシン製剤を 12 週間混餌投与 (アビラマイシンとして 0
7 及び 40 ppm、投与期間不明) し、投与期間中 (投与 6 週後) 及び最終投与時 (投与 12
8 週後) に採血した。その結果、いずれの豚の血清からもアビラマイシンは検出されなかつ
9 た (検出限界 ; 0.025 ppm)。(参照 2)

11 専門委員コメント 5

12 全ての記述に関係するが、フランビック酸が不安定であるならば、フランビック酸
13 から生じたフランバラクトンは、どの段階でフランバラクトンに変化したのかを正確
14 に記載すべきである。生体内で実際に起こったのなら問題ないが、測定までの間に人
15 為的に起きたのなら、別の記載にすべきである。

17 (3) 薬物動態試験 (鶏) (参照 4)

18 鶏 (ブロイラー、雌雄各 2 羽) に非標識アビラマイシンを 7 日間混餌投与 (アビラマ
19 イシン 20 ppm(力価)) し、最終投与後各鶏に 4.0 mg の ¹⁴C-アビラマイシン (15 kBq/mg)
20 のカプセルが単回経口投与された。試料採取の 13 日間に雌雄各 2 羽は、それぞれ総投
21 与量の 84~99 %を排泄した。大部分 (84~96 %) の残留 ¹⁴C は投与 4 日後までに排泄さ
22 れ、うち 50~78 %が投与後 24 時間に排泄された。(参照 4) FAS 61 p 7

23
24 鶏 (ブロイラー) にアビラマイシンを 25 日間混餌投与 (22 ppm) した。微生物学的
25 定量法及び GC の両方の方法を用いて調べたところ、血中のアビラマイシン又はその分
26 解産物の残留は認められなかった。(参照 4) FAS 61 p 7

27
28 鶏 (ブロイラー、7 週齢、雌雄各 2 羽/投与期間) に ¹⁴C-アビラマイシンを 4、7 又は
29 10 日間混餌投与 (仕上げ用飼料に添加 14.16 ppm ; アビラマイシンとして 15 ppm) し、
30 投与期間中自由給餌とされた。各投与期間の終了後 6 時間の絶食の後に、筋肉、肝臓、
31 腹部脂肪、腎臓及び皮下脂肪/皮膚を採取して放射化学分析に供した。

32 筋肉及び腎臓における放射活性残留は、いずれの投与期間においても検出限界 (それ
33 ぞれ 0.008 及び 0.024 ppm) 未満であった。7 日間投与後の肝臓から平均最高値 0.039
34 µg/g が検出された。10 日間投与の場合、皮膚、肝臓及び脂肪における残留総放射活性は
35 アビラマイシンとしてそれぞれ 0.018、0.022 及び 0.024 µg/g であった。また、いずれ
36 の組織においても投与開始 4~7 日以内に放射活性の定常状態濃度に達した。(参照 3、4)
37 FAS 61 p 7 TRS954 p23

38
39 鶏にアビラマイシン製剤を 8 週間混餌投与 (アビラマイシンとして 10 及び 20 ppm)
40 し、投与期間中 (投与 4 週) と最終投与時に採血された。その結果、いずれの鶏の血清

1 からアビラマイシンは検出されなかった（検出限界；0.025 ppm）（参照 2）

2. 残留試験（参照 3）

4 アビラマイシンは広く代謝され、放射標識部位は放射活性組織データの全体的な正確
5 な解釈に重要である。

6 DIA は、アビラマイシン、フランビック酸及び他の代謝物中にある一部分で、加水分解
7 により切り離されると考えられる。この加水分解が、アビラマイシン由来の残留を測定
8 する分析過程で有用であると考えられた。JECFA では、DIA がアビラマイシンの残留
9 マーカーとして選択された。（参照 3） TRS954 p22

(1) 残留試験（豚）（参照 2、3）

① 放射標識残留 1

13 豚（交雑種、雄 3 頭、雌 2 頭、体重約 46 kg）に[DIA-¹⁴C]アビラマイシンを 12 時間
14 毎に 7 日間混餌投与（アビラマイシンを 76.19 mg/kg 飼料の割合で含む：アビラマイシン
15 として 80 ppm(力価)、9.2~12.1 mg/kg 体重/日）された。雄 1 頭は、最終投与直後に
16 と殺した。残りの被験動物は、通常の（アビラマイシン無添加を添加しない）給餌を行
17 い、雌雄各 1 頭ずつ被験物質の最終投与 3 又は 5 日後にと殺し、各組織中放射活性濃度
18 について調べられた。

19 肝臓及び筋肉では、アビラマイシンに起因する放射活性は、最終投与 3 日以内に検出
20 限界未満（それぞれの検出限界は 0.024 及び 0.033 mg/kg）となり、腎臓では最終投与
21 5 日以内に検出限界（検出限界：0.025 mg/kg）近い値となった。脂肪における放射活性
22 は、¹⁴C-アビラマイシンが脂肪酸分画に取り込まれることにより、濃度低下は非常に緩
23 慢であった。（参照 3） TRS954 p22

② 21 日間混餌投与後の組織中残留（参照 3）

26 豚（交雑種、雌雄各 6 頭、体重 9~15 kg）にアビラマイシンを 21 日間混餌投与（150
27 ppm：9~12 mg/kg 体重/日）し、経時的（最終投与 0、6 及び 24 時間後）に肝臓、腎臓、
28 筋肉及び皮膚/脂肪中のアビラマイシン残留について DIA をマーカーとして LC-MS/MS
29 及び微生物学的定量法により調べられた。

30 アビラマイシンの DIA 部分は豚の肝臓では最終投与 0 及び 6 時間後に定量可能で、
31 最終投与 6 時間後までに半分以下に減少した。最終投与 24 時間後には、残留はアビラ
32 マイシンとして 28 µg/kg（標準曲線の最低値）未満となった。DIA の残留は、腎臓で最
33 最終投与 0 及び 6 時間後に検出限界以上定量限界未満となり、最終投与 24 時間後には、
34 検出限界未満となった。筋肉及び皮膚/脂肪では、どの時点においても残留は検出されな
35 かった。*Micrococcus luteus* を用いた阻止試験（検出限界：5 µg/kg）の結果から、いず
36 れの組織においても抗菌活性は検出されなかった。したがって、肝臓及び腎臓において
37 検出された残留 DIA は抗菌活性を持たないアビラマイシンの代謝物であるということ
38 になる。（参照 3） TRS954 p24

1 ③ 12 週間混餌投与後の組織中残留（子豚 1）（参照 2、5）

2 子豚（3 元交雑種、雌雄各 1 頭/時点）にアビラマイシンを離乳から 12 週間混餌投与
3 （40 ppm）し、経時的（最終投与直後、3 及び 5 日後）に組織（肝臓、腎臓、脂肪、筋
4 肉及び腸内容物）中残留がバイオオートグラフィーにより検討された（検出限界：0.025
5 µg(力価)/g）。

6 その結果、アビラマイシンは最終投与直後の腸内容物を除いていずれの組織からも検
7 出されなかった。

9 ④ 12 週間混餌投与後の組織中残留（子豚 2）（参照 2、6）

10 子豚（LWD 種、約 30 日齢、雌雄各 1 頭/時点/投与量）にアビラマイシンを 12 週間混
11 餌投与（0 及び 40 ppm）し、経時的（投与群：投与開始 6 及び 12 週後、最終投与 1、
12 3、5 及び 7 日後、対照群：投与開始 6 及び 12 週後）に組織（血漿、筋肉、肝臓、腎臓、
13 脂肪及び小腸）中残留をバイオオートグラフィーにより検討された（検出限界：0.025
14 µg(力価)/g、血漿は 0.025 µg(力価)/mL）。

15 その結果アビラマイシンは検出されなかった。

17 ⑤ 84 日間混餌投与後の組織中残留（子豚）（参照 2、7）

18 子豚（LW 種、去勢雄、2 頭/時点/投与量）にアビラマイシンを 84 日間混餌投与（0
19 及び 40 ppm）し、経時的（投与開始 42 日後、最終投与直後、1 及び 3 日後）に組織（血
20 清、筋肉、肝臓、腎臓、心臓、脂肪及び小腸）中残留をバイオオートグラフィーにより
21 検討された（検出限界：各組織は 0.025 µg(力価)/g、血清は 0.025 µg(力価)/mL）。

22 その結果、投与直後の小腸から検出限界程度の残留が認められたのみで、その他の全
23 組織においては検出限界未満であった。

25 ⑥ 99 日間混餌投与後の組織中残留（育成～仕上げ期豚）（参照 2、8）

26 豚（育成～仕上げ期、雌、去勢雄、2~4 頭/時点/投与量）にアビラマイシンを 99 日間
27 混餌投与（0 及び 40 ppm）し、最終投与 6 及び 30 時間後の組織（筋肉、肝臓、腎臓及
28 び脂肪）中残留についてバイオオートグラフィーにより検討された（検出限界：0.05
29 µg/g）。

30 その結果、いずれの組織からも微生物学的に活性な残留は認められなかった。

32 (2) 残留試験（鶏）（参照 2、3）

33 ① 21 日間混餌投与後の組織中残留

34 鶏（ブロイラー、約 2 週齢、雌雄各 15 羽、体重 339~541 g）にアビラマイシンを 21
35 日間混餌投与（150 ppm：30 mg/kg 体重/日）し、経時的（最終投与後 0、6 及び 24 時
36 間後）に肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/皮下脂肪中のアビラマイシン残留が調べられた。

37 最終投与直後の肝臓からは DIA が検出可能であったが、最終投与 6 時間以内にアビラ
38 マイシンとして 28 µg/kg 未満又はそれに近い値にまで減少した。最終投与 24 時間後
39 には、残留濃度はアビラマイシンとして 28 µg/kg（標準曲線の最低値）未満となった。腎
40 臓及び皮膚/皮下脂肪における DIA の残留は、最終投与 0 及び 6 時間後に検出限界以上

1 定量限界未満となり、最終投与 24 時間後には、検出限界未満となった。皮膚/皮下脂肪
2 及び腎臓には、最終投与 6 時間後には検出可能な残留はみられなかった。筋肉では、ど
3 の時点においても残留は検出されなかった。*Micrococcus luteus* を用いた阻止試験（検
4 出限界：5 µg/kg）の結果から、いずれの組織においても抗菌活性は検出されなかった。
5 （参照 3） TRS954 p24
6

7 ② 49 日間混餌投与後の組織中残留（参照 2、5）

8 鶏（ハバード種、7 日齢、雌雄各 2 羽/時点）にアビラマイシンを 49 日間混餌投与（20
9 ppm）し、経時的（投与 21 日、最終投与直後、3、5 及び 7 日後）に組織（肝臓、腎臓、
10 脂肪、筋肉、皮膚及び腸内容物）中残留がバイオオートグラフィーにより測定された（検
11 出限界：0.025 µg(力価)/g）。

12 その結果、アビラマイシンはいずれの組織からも検出されなかった。
13

14 ③ 56 日間混餌投与後の組織中残留 1（参照 2、9）

15 鶏（ハバード種、初生雛、6 羽/投与群、2 羽/対照群）にアビラマイシンを 56 日間混
16 餌投与（0 及び 20 ppm）し、最終投与 6 時間後の組織（筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪/皮
17 膚）中残留についてバイオオートグラフィーにより測定された（検出限界：0.05 µg(力
18 価)/g ppm）。

19 その結果、いずれの組織からも微生物学的に活性なアビラマイシンの残留は認められな
20 かった。
21

22 ④ 56 日間混餌投与後の組織中残留 2（参照 2、10）

23 鶏（アーバーエーカー種、初生雛、雌、6 羽/群）にアビラマイシンを 56 日間混餌投
24 与（0 及び 10 ppm）し、経時的（投与 28 日、最終投与直後、1 及び 3 日後）に組織（血
25 清、肝臓、腎臓、腹腔内脂肪、筋肉、小腸及び皮膚）中残留がバイオオートグラフィー
26 により測定された（検出限界：0.025 µg(力価)/g、血清は 0.025 µg(力価)/mL）。

27 その結果、アビラマイシンの組織中残留は全組織において検出限界未満であった。
28

29 ⑤ 8 週間混餌投与後の組織中残留（参照 2、11）

30 鶏（アーバーエーカー種、初生雛、雌雄、6 羽/時点/投与量（投与 4 週時と殺群のみ
31 16 羽/群））にアビラマイシンを 8 週間混餌投与（0 及び 20 ppm）し、経時的（投与 4
32 週、最終投与直後、1、3 及び 5 日後）に組織（血漿、肝臓、腎臓、腹腔内脂肪、筋肉及
33 び小腸）中残留がバイオオートグラフィーにより検討された（検出限界：各組織は 0.025
34 µg(力価)/g、血漿は 0.025 µg(力価)/mL）。

35 その結果、投与 28 日、最終投与 0 時間及び 1 日後のいずれの組織においてもアビラ
36 マイシンの残留は検出限界未満であった。
37

38 ⑥ 組織及び鶏卵中残留（参照 12）

39 鶏（雌、7 羽）に ¹⁴C-アビラマイシンを 14 日間混餌投与（30 ppm）して、組織及び卵
40 中の放射活性について調べられた。卵黄中の残留は、最終投与 10、12 及び 14 日後で、

それぞれ 199、213 及び 213 µg/kg であった。卵白中に残留はみられなかった (70 µg/kg 未満)。また、残留物の特定もされなかった。卵に関してはこれ以上のデータは得られていない。(参照 12) EMEA 25

(3) 残留試験 (七面鳥) (参照 3)

七面鳥 (約 8 週齢、雌雄各 3 羽、体重 2.9~5.2 kg) にアビラマイシンを 7 日間混餌投与 (150 ppm : 30 mg/kg 体重/日) し、最終投与直後の肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の DIA が LC-MS/MS により調べられた。最終投与直後の肝臓及び皮膚/脂肪中残留濃度は非常に低く (アビラマイシンとしてそれぞれ 67.6~195 及び 37.3~105 µg/kg)、筋肉及び腎臓ではアビラマイシンとして 28 µg/kg (標準曲線の最低値) 未満であった。肝臓、腎臓及び筋肉において抗菌活性はみられなかった。TRS954 p25

(4) 残留試験 (ウサギ) (参照 3)

ウサギ (約 7 週齢、雄 3 匹、雌 2 匹、体重 1.06~1.46 kg) にアビラマイシンを 7 日間混餌投与 (125 ppm : 7.7 mg/kg 体重/日) し、最終投与直後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の DIA が LC-MS/MS により調べられた。最終投与直後の肝臓及び腎臓中残留濃度は非常に低く (アビラマイシンとしてそれぞれ 93~145 及び 228~352 µg/kg)、筋肉及び脂肪ではアビラマイシンとして 28 µg/kg (標準曲線の最低値) 未満であった。肝臓、脂肪、腎臓及び筋肉において抗菌活性はみられなかった。TRS954 p25

3. 急性毒性試験 (参照 2~4) TRS954 p16 FAS61 p8

アビラマイシンのマウス、ラットに対する急性毒性を表 1 に示した。乾燥アビラマイシン製品の経口 LD₅₀ は、マウス及びラット(系統不明)において、> 5,000 mg/kg 体重 (390 又は 745 mg(力価)/kg 体重) であった。腹腔内投与においては、経口投与の場合より強い毒性を示したが、アビラマイシンそのものの毒性というより、腹腔内で吸収されなかったアビラマイシンが炎症反応を発現させたことによると考えられた。腹腔内投与における LD₅₀ は、マウスで 1,200~3,400 mg/kg 体重、ラットで 680~3,100 mg/kg 体重であった。

表 1 アビラマイシンの LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	性別	飼料級		精製級	
		経口	腹腔	経口	腹腔
マウス	雄	>5,000 (>745(力価)) 乾燥発酵産物	1531 (337(力価)) 乾燥菌糸体産物	>12,000(力価)	3435.1(力価)
	雌	>5,000 (>745(力価)) 乾燥発酵産物	1,200 (264(力価)) 乾燥菌糸体産物	>12,000(力価)	1798.9(力価)
	雌雄	>5,000 (>390(力価)) 乾燥発酵産物 微粉粒状乾燥発酵産物			

ラット	雄	>5,000 (>745(力価)) 乾燥発酵産物	676 (101(力価)) 乾燥発酵産物	>12,000(力価)	2319.3(力価)
	雌	>5,000 (>745(力価)) 乾燥発酵産物	944 (141(力価)) 乾燥発酵産物	>12,000(力価)	3114.5(力価)
	雌雄	>5,000 (>390(力価)) 乾燥発酵産物 微粉粒状乾燥発酵産物			
	雌雄	>0.77 (>0.11(力価)) 乾燥発酵産物			

1

2 4. 亜急性毒性試験

3 (1) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参照 3、4)

4 マウス(系統不明)を用いたアビラマイシンの 28 日間混餌投与試験 (0、30、300 及び
5 3,000 ppm(力価) : 0、4.5、45 及び 450 mg(力価)/kg 体重/日) では、450 mg(力価)/kg
6 体重/日群の雄の摂餌量及び体重がわずかに増加した。投与に起因する死亡及び毒性徴候
7 は観察されなかった。本試験における NOAEL は、最高用量である 450 mg(力価)/kg 体
8 重/日と考えられた。(参照 3、4) TRS954 p16、FAS61 p8

9

10 マウス (系統不明、約 4 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いた菌糸体アビラマイシンの 28
11 日間混餌投与試験 (0 及び 30,000 ppm (力価) : 0 及び 4,500 mg(力価)/kg 体重/日) が実
12 施された。投与群の雄において体重及び摂餌量がわずかに増加したが、投与に起因する
13 死亡及び毒性徴候はみられなかった。この試験における NOAEL は、唯一の投与量であ
14 る 4,500 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4) TRS954 p16、FAS61 p10

15

16 (2) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 3、4、12)

17 ラット (Fischer 344 系、5~6 週齢、雌雄各 5 匹/群) を用いた乾燥発酵産物アビラマ
18 イシン (純度 14.9 %) の 2 週間混餌投与試験 (0、4、6 及び 10 % : 0、596、894 及び
19 1,490 mg(力価)/kg 体重/日) が実施された。

20 死亡例は認められず、体重、摂餌量、飼料効率、血液学的検査、臨床化学検査、臓器
21 重量及び病理組織学的検査において明らかな毒性影響はみられなかった。投与に起因す
22 る唯一の所見は、尿によるケージのトレーの変色で、膀胱内及び排泄間もない尿は黄色
23 を呈していたにもかかわらず、茶色から黒色に変色した。このトレーの変色は排泄物の
24 光化学反応による可能性があった。本試験における NOAEL は、最高用量である 1,490
25 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4) TRS954 p16、FAS61 p10

26

27 ラット (Fischer 344 系、5~6 週齢、雌雄各 5 匹/群) を用いた結晶アビラマイシン (純
28 度 100 %) の 2 週間混餌投与試験 (0、3,000、30,000 及び 60,000 ppm : 0、300、3,000
29 及び 6,000 mg(力価)/kg 体重/日) が実施された。

30 尿による茶色から黒色へのケージのトレーの変色が観察された。試験期間中、体重、
31 摂餌量、血液学的及び血液生化学的パラメータ、臓器重量、剖検並びに病理組織学的検

1 査において毒性学的に有意な影響は観察されなかった。3,000 及び 6,000 mg(力価)/kg
2 体重/日群で ALT が増加し、全投与群で対照群に比べて総ビリルビンが減少し、雌では
3 有意差が認められた。しかしながら、総ビリルビンの値は正常の範囲内であった。ALT
4 の変化は雌においてのみ観察され、病理組織学的変化及び肝重量の変化は伴っていなか
5 った。本試験における NOAEL は、最高用量である 6,000 mg(力価)/kg 体重/日と考えら
6 れた。(参照 3, 4) TRS954 p17、FAS61 p11

7
8 ラット(系統不明)(雄：~~250~~、雌：~~230~~匹)に結晶アビラマイシンを 14 日間経口投与
9 (雄：250～5,291、雌：230～4,652 mg/kg 体重/日までの用量)した結果、投与に起因
10 する影響は観察されなかった。全投与群において、ケージのトレーの敷き紙の変色がみ
11 られた。2 高用量群の雌において ALT の増加がみられたが、病理組織学的変化はみられ
12 なかった。本試験における NOAEL は 4,652 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 5) EMEA
13 5

14 15 (3) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 3、4)

16 ラット (系統不明、約 4 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたアビラマイシンの 28 日間
17 混餌投与試験 (ペレット状飼料、0、30、300 及び 3,000 ppm(力価) : 0、3、30 及び 300
18 mg(力価)/kg 体重/日) が実施された。

19 試験期間中、死亡も毒性徴候も観察されなかった。体重、血液学的検査、血液生化学
20 的検査及び尿検査のパラメータに投与に起因する影響はみられなかった。本試験におけ
21 る NOAEL は、最高用量である 300 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3, 4) TRS954
22 p17、FAS61 p11

23
24 ラット (系統不明、約 4 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いた菌糸体アビラマイシンの 28
25 日間混餌投与試験 (ペレット状飼料、0 及び 30,000 ppm (力価) : 0 及び 3,000 mg(力価)/kg
26 体重/日) が実施された。

27 試験期間中、死亡も毒性徴候もみられず、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及
28 び尿検査のパラメータに投与に起因する影響はみられなかった。本試験における
29 NOAEL は、唯一の投与量である 3,000 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4)
30 TRS954 p17、FAS61 p11

31 32 (4) 6 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 3、4)

33 イヌ (ビーグル種、4~5 ヶ月齢、雌雄各 4 匹/群) を用いた乾燥発酵産物アビラマイシ
34 ン (純度 17.8 %) の 6 ヶ月間経口投与試験 (ゼラチンカプセルにより投与 : 0、3.56、
35 35.6 及び 178 mg(力価)/kg 体重/日) が実施された。

36 投与に起因する死亡はみられず、臨床症状、眼検査、剖検及び病理組織学的検査にお
37 いて投与に起因する影響はみられなかった。血液学的検査及び尿検査の結果は正常値の
38 範囲内であった。血液生化学的検査では、血清 ALT が 3.56 mg(力価)/kg 体重/日以上投
39 与群でわずかに上昇した以外対照群との差異は観察されなかった。雄では、血清 ALT
40 の変化は投与開始 14 日後において有意差が認められ用量相関性がみられたが、その後

1 回復した。雌では、178 mg(力価)/kg 体重/日群において投与開始 14 及び 119 日後に ALT
2 がわずかではあるが有意に増加した。また、これらの ALT 値は背景データの範囲内で
3 あった。被験動物は正常に成長し、178 mg(力価)/kg 体重/日までの 6 ヶ月間投与におい
4 て毒性徴候を示すことなく忍容性があった。本試験における NOAEL は、最高用量であ
5 る 178 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4) TRS954 p17、FAS61 p11
6

7 (5) 21 週間亜急性毒性試験 (豚) (参照 3、4)

8 豚 (大ヨークシャー種、8~9 週齢、体重 11~13 kg、去勢雄及び雌各 4 頭/群) を用い
9 た菌糸体アビラマイシン (純度 7.83 %) の 21 週間混餌投与試験 (0、30、300 及び 3,000
10 ppm(力価) : 0、1.2、12 及び 120 mg(力価)/kg 体重/日) を実施し、4 週間の休薬期
11 間も設けた。一般状態、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、剖検及び
12 病理組織学的検査について観察された。血液生化学的所見 (GGT、AST、ナトリウム及
13 び無機リン) は対照群との間に差がみられたが、変化はわずかで正常値の範囲内であっ
14 た。検査値に投与に起因する毒性影響はみられなかった。本試験における NOAEL は、
15 最高用量である 120 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4) TRS954 p17、FAS61
16 p12
17

18 (6) 62 日間亜急性毒性試験 (鶏) (参照 4) FAS61 p12

19 鶏 (ハバード種、雌雄各 6 羽/群) に菌糸体アビラマイシン (純度 7.83 %) を 62 日間
20 混餌投与 (0、30、300 及び 3,000 ppm(力価) : 0、3.75、37.5 及び 375 mg(力価)/kg 体
21 重/日) し、成長成績、一般状態、剖検、臓器重量、病理組織学的検査、血液学的検査及
22 び血液生臨床化学検査について検討された。

23 その結果、いずれの検査項目についても投与に起因する明らかな変化は観察されな
24 かった。本試験における NOAEL は、最高用量である 375 mg(力価)/kg 体重/日と考えられ
25 た。
26

27 (7) 14 日間亜急性毒性試験 (七面鳥) (参照 4) FAS61 p13

28 七面鳥 (8 週齢、雌雄各 10 羽/投与群、雌雄各 5 羽/対照群) を用いてアビラマイシン
29 の 14 日間混餌投与 (0 及び 40 ppm(力価) : 0 及び 5 mg(力価)/kg 体重/日) 試験が実施
30 された。

31 その結果、摂餌量、体重、血液学的検査及び血液生臨床化学検査に変化はみられず、
32 一般状態に毒性影響は観察されなかった。本試験における NOAEL は、唯一の投与量で
33 ある 5 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。
34

35 (8) 16 週間亜急性毒性試験 (七面鳥) (参照 4) FAS61 p13

36 七面鳥 (雌雄各 18 羽/群) にアビラマイシンが 16 週間混餌投与 (0、20 及び 100 ppm(力
37 価) : 0、2.5 及び 12.5 mg(力価)/kg 体重/日) し、一般状態、体重、摂餌量及び剖検
38 所見について検討された。

39 その結果、いずれの検査項目についても投与に起因する毒性影響は観察されなかった。
40 本試験における NOAEL は、最高用量である 12.5 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。
41

5. 慢性毒性/発がん性試験

(1) 104 週間慢性毒性/発がん性試験 (マウス) (参照 3、4) TRS954 p17 FAS61 p13

マウス (CD-1、約 6 週齢、雌雄各 60 匹/群) を用いたアビラマイシンの 104 週間混餌投与試験 (純度 7% 原体-0、30、300 及び 3,000 ppm(力価):0、4.5、45 及び 450 mg(力価)/kg 体重/日、精製物-3,000 ppm(力価)) が実施され、試験期間中の死亡率、一般状態、成長、摂餌量及び一般行動が観察された。さらに、腫瘍の有無の検査、剖検及び病理組織学的検査を実施した。血液生血清臨床化学的検査は実施しなかった。

その結果、投与に起因する毒性学的影響及び発がん性はみられなかった。本試験における NOAEL は、最高用量である 450 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット) (参照 3、4) TRS954 p18、FAS61 p14

ラット (SD 系) を用いた発がん性試験において、アビラマイシンが交配 1 週間前から妊娠及び授乳期を通じて混餌投与 (0、30、300 及び 3,000 ppm(力価)) された。得られた児 (雌雄各 80 匹/群) に約 2 年間にわたり、菌糸体アビラマイシン (純度 7%) (0、30、300 及び 3,000 ppm(力価):0、1.5、15 及び 150 mg(力価)/kg 体重/日)、又は純粋なアビラマイシン (3,000 ppm(力価):150 mg(力価)/kg 体重/日) が混餌投与された。各投与群は腫瘍原性を評価する主群 (雌雄各 50 匹/群) 並びに血液及び尿検査を繰り返す サテライト衛星群 (雌雄各 30 匹/群) に分けられた。試験期間中、死亡率、一般状態、成長、摂餌量、飲水量及び触診可能な腫瘍について観察された。さらに、衛星サテライト群において、尿検査、血液学的及び血液生化学的検査が実施された。10 匹/衛星群を投与 52 週に、残りを投与 104 週に剖検した。主群における最終剖検は、雌は投与 108 週から、雄は投与 112 週から実施され、生存生残率は 20 %近い値であった。剖検時には、臓器重量、病理肉眼検査及び病理組織学的検査が実施された。

全群における死亡率は 58~78 %で、投与による違いはみられなかった。菌糸体アビラマイシン 15 及び 150 mg(力価)/kg 体重/日群の雄において、投与 13、26、52 及び 78 週の血液凝固時間が有意かつ用量相関的に減少したが、最終 2 回の採血時 (投与 104 及び 112 週) には回復した。菌糸体アビラマイシン 15 及び 150 mg(力価)/kg 体重/日群の雄において、有意差はなかったが膵外分泌腺腫がみられ (それぞれ 2/59 及び 4/60 例、対照群:0/59 例)、同様に、有意差はなかったが甲状腺傍濾胞 C細胞癌のより高い発生がみられた (それぞれ 5/59 及び 4/60 例、対照群:1/59 例)。菌糸体アビラマイシン 1.5 mg(力価)/kg 体重/日群及び純粋なアビラマイシン 150 mg(力価)/kg 体重/日群においては甲状腺傍濾胞 C細胞癌はみられなかった。これらの腫瘍発生状況は老齢化したラットにおける背景データの範囲内 (6.1~12 %) であった。純粋なアビラマイシン 150 mg(力価)/kg 体重/日群では、この 2 種類の腫瘍の増加はみられなかった。他の投与に起因する毒性学的パラメータの変化はみられなかった。本試験において、アビラマイシンに発がん性は認められず、NOAEL は、最高用量である 150 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

6. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖毒性試験 (ラット) (参照 3、4) TRS954 p18、FAS61 p15~19

ラット (SD 系、F₀・F_{1b}:雌雄各 25 匹/群、F_{2a}:雌:24 匹/群、雄:12 匹/群) を用

1 いて及び精製アビラマイシンの混餌投与（菌糸体(純度 7 %) : 0、30、300 及び 3,000
2 ppm(力価)、精製物(純度 100 %) : 3,000 ppm(力価)、0、1.5、15 及び 150 mg(力価)/kg
3 体重/日、150 mg(力価)/kg 体重/日) による 3 世代繁殖毒性試験が実施された。各世代の
4 被験動物は、少なくとも交配 90 日前から交配、妊娠及び哺乳期間を通じて、それぞ
5 の濃度を混餌投与された。サテライト衛星群の動物は、投与 90 日後に剖検及び臓器重
6 量測定が実施された。各世代の妊娠雌 (F₀・F_{1b}・F_{2b}) は妊娠 20 日にと殺され、胎児発
7 達に対する影響について調べられた。各世代の児 (F_{1a}・F_{2a}・F_{3a}) は生後 21 日に離乳
8 させ、形態学的検査に供された。

9 その結果、3 世代にわたり明らかにアビラマイシンの投与に起因する一般状態の変化
10 毒性徴候及び死亡はみられなかった。飲水量、摂餌量及び体重の変化に用量相関性はな
11 かった。交配成績交尾行動、妊娠率、妊娠期間及び胎児死亡率は全投与群で同様であ
12 った。交配動物の最終剖検で所見は、投与に関連する変化はみられなかったものではな
13 かった。眼球変化、特に混濁及び眼周囲の痂皮形成が幼動物でみられたが、投与に起因す
14 るものではなく軽度の感染症によるものであると考えられた。腎臓の変化（腎盂の拡張
15 又は皮質表面の嚢胞）が離乳時の児幼動物で観察されたが、変化に一定の傾向はみられ
16 なかった群によりばらつきがあった。骨格変異異常については、妊娠 20 日の F₀ 及び F_{1b}
17 の胎児において、過剰第 14 肋骨が投与群に 5.0~11.4 % の出現率(菌糸体-対照群: 0 %、
18 1.5 mg/kg 体重/日群 : 8.3~8.8 %、15 mg/kg 体重/日群 : 7.4~8.7 %、150 mg/kg 体重/日
19 群 : 5.0~11.4 %、精製物-150 mg/kg 体重/日群 : 7.7 %) でみられたが、対照群に過剰
20 肋骨の胎児がみられなかったことが得異なることと考えられた。投与群における出現率は
21 背景データ (約 14 %) の範囲内であった。15 及び 150 mg/kg 体重/日群 (菌糸体及び精
22 製物) の非交配 F_{2a} 雌において肝臓の絶対及び比重量がわずかにではあるが統計的に有
23 意ではあるが、わずかに増加した (肝比重量 : 3.82~3.93 %、対照群 : 3.53 %)。しかし、
24 増加はわずかで、病理組織学的異常所見は認められなかったを伴わなかった。わずかな
25 肝臓の絶対及び比重量の増加は F₂ 雌においてのみみられ、雄及び他の世代ではみられな
26 かった。これらの変化は被験物質投与の影響とは考えられなかった。

27 この試験における NOAEL は、最高用量である 150 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

28
29 事務局より：上記の 3 世代繁殖毒性試験は、EMEA (2007) では以下の網かけ部分の内容
30 で評価が行われています。肝臓重量の増加の取扱いが異なることにより、NOAEL が異
31 なっています (体重当たりの摂取量も異なります。)。JECFA (2008) では、この EMEA
32 の評価も含めて検討が行われた結果、上記の結論を導き出しており、本調査会としては、
33 上記 JECFA の結論を採用するのが適切ではないかと考えております。

34 EMEA の評価：審議後削除予定

35 ラット (2 腹/世代) を用いて菌糸体及び精製アビラマイシンの混餌投与 (菌糸体(純度
36 7 %) : 0、30、300 及び 3,000 ppm(力価)、精製物(純度 100 %) : 3,000 ppm(力価)、0、
37 1、11.5 及び 120 mg/kg 体重/日、120 mg/kg 体重/日) による 3 世代繁殖毒性試験を
38 実施した。

39 F₀ 及び F_{1b} の親動物に死亡例があったが、投与に起因するものではなかった。投与群、
40 特に 11.5 mg/kg 体重/日群では、わずかに体重が増加した。出産前後の児の死亡は各群

1 にみられ、投与に起因する影響とは考えられなかった。F₀児の体重は、1回目の交配で
2 は菌糸体アビラマイシンの1及び11.5 mg/kg 体重/日群並びに精製アビラマイシン 120
3 mg/kg 体重/日群の生後4及び8日で、2回目の交配では、菌糸体アビラマイシン 11.5
4 mg/kg 体重/日群の生後4日並びに菌糸体アビラマイシン 11.5 mg/kg 体重/日群及び精製
5 アビラマイシン 120 mg/kg 体重/日群の生後21日で増加した。F_{2a}世代では、1回目の
6 交配において菌糸体アビラマイシン 120 mg/kg 体重/日群の生後21日で同腹児数及び児
7 の体重が低値を示した。2回目の交配においては、菌糸体アビラマイシン 1 mg/kg 体重/
8 日群の生後12及び21日で同腹児数の減少例が増加した。交配していないF_{2a}雌の菌糸
9 体アビラマイシン 11.5 mg/kg 体重/日以上投与群及び精製アビラマイシン 120 mg/kg 体
10 重/日群並びにF_{3b}児(雄、離乳直後)の菌糸体及び精製アビラマイシン 120 mg/kg 体重
11 /日群で、わずかではあるが有意な肝重量の増加がみられた。剖検は、投与に関係なく、
12 異常がみられた場合にのみ実施された。また、児については投与に起因する外部異常、
13 内部異常及び骨格異常は観察されなかった。

14 本試験におけるNOAELは300 ppm (11.5 mg/kg 体重/日)と考えられた。11.5 mg/kg
15 体重/日群の交配していないF_{2a}雌においてみられた肝重量の増加は偶発的で、毒性学的
16 意義はないと考えられた。この用量における影響はこの世代及び性でのみみられるもの
17 で、肝重量変化は他の肝臓毒性徴候を伴わなかった。(参照12) EMEA 8

19 (2) 生殖発生毒性試験(ラット) (参照5)

20 妊娠ラット(CD系、10週齢、25匹/群)の妊娠6~19日に顆粒状アビラマイシン(純
21 度26.4%)が強制経口投与(0、500、1,000及び2,000 mg/kg 体重/日:アビラマイシ
22 ンとして0、132、264及び528 mg(力価)/kg 体重/日) ~~したされた~~。母動物では、体重、
23 摂餌量、内臓の肉眼所見、子宮及び黄体所見について、胎児では、生存率、性比、体重
24 及び外部異常について調べられた。胎児の半数で内臓異常が、残りの半数で骨格異常が
25 調べられた。

26 母動物の体重又は摂餌量、生存率、一般状態臨床症状、母動物の繁殖成績及び胎児の
27 形態発育のパラメータに投与に起因する影響はみられなかった。体重又は摂餌量に投与
28 に起因する影響はみられなかった。

29 本試験におけるNOAELは、最高用量である528 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

31 ラットに顆粒状アビラマイシン(純度26.4%)を混餌投与(0、500、1,000及び2,000
32 ppm:アビラマイシンとして0、119、238及び475 mg/kg 体重/日)した生殖発生毒性
33 試験において、母動物に関する一般毒性(生存率、一般状態及び剖検所見)に投与の影
34 響はみられなかった。~~238 mg/kg 体重/日群の雌1例が妊娠18日に強制経口投与のミス~~
35 ~~によりと殺された。~~全投与群において、ケージのトレーの赤色尿が観察された(119、
36 238及び475 mg/kg 体重/日群でそれぞれ4、4及び1例)。母動物の繁殖指標となる雌
37 の~~体重~~には投与の影響をみられなかった受けなかった。胎児では、腎盂拡張腎臓の空洞
38 化及び尿管拡張が全投与群で観察されたが背景データの範囲内であった。胎児の奇形及
39 び変異の発現頻度に投与の影響はみられなかった。~~については、投与により偏差及び変~~
40 ~~動が増加することはなかった。~~

1 本試験における母体及び胎児毒性並びに催奇形性に対する NOAEL は、475 mg/kg 体
2 重/日と考えられた。(参照 5) EMEA9

3 4 (3) 発生毒催奇形性試験 (ウサギ) (参照 3、4)

5 妊娠ウサギ (オランダシマウサギ、15 匹/群) に顆粒状アピラマイシン (純度 17.8 %、
6 乾燥醗酵産物) が妊娠 6~18 日の 13 日間強制経口投与 (0、250、716 及び 2,000 mg/kg
7 体重/日 ; 0、44、127 及び 356 mg(力価)/kg 体重/日) し、~~た。毎日、毒性徴候について~~
8 ~~観察し、体重及び摂餌量について調べられた。また、被験動物を妊娠 28 日に安楽死さ~~
9 ~~せ、繁殖成績及び胎児の異常について調べられた。~~

10 全投与群の多数の動物が妊娠 9~20 日を通じてオレンジ色の尿を排泄した。全投与群
11 において下痢の発現率が増加した (対照群 : 0 例、44 mg(力価)/kg 体重/日群 : 2 例、127
12 mg(力価)/kg 体重/日群 : 2 例、356 mg(力価)/kg 体重/日群 : 4 例)。全投与群において妊
13 娠 6~12 日の摂餌量が有意に減少した。流産が 44 mg/kg 体重(力価)/日群に 2 例、127
14 及び 356 mg(力価)/kg 体重/日群の各 1 例に認められ、1 例を除き全被験動物に流産前に
15 下痢又は拒食が認められた。妊娠率、胎児の生存率、胎児体重及び外~~表~~部奇形~~発現~~に投
16 与に起因する影響はみられなかった。流産は全投与群でみられたが発現率が低く、母体
17 毒性~~に起因するものの二次的な結果である~~と考えられた。

18 以上より、本試験におけるウサギの~~発生毒性胎児期毒性及び催奇形性~~の NOAEL は、
19 最高用量である 356 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4) TRS954 p19、FAS61
20 p19

21 22 (4) 生殖発生毒性試験 (豚) (参照 3、4) TRS954 p19、FAS61 p19

23 豚 (交雑種、12 週齢、体重 35 kg、雌 50 頭) にアピラマイシンを 21 週間 (育成期(0~8
24 週)及び仕上げ期(9~21 週)) 混餌投与 (0 及び 60 ppm(力価) : 0 及び 2.4 mg(力価)/kg 体
25 重/日) し、休薬後に人工授精~~し~~された。繁殖、妊娠及び授乳期間には、無添加の完全飼
26 料が投与された。児は 3 週齢時に離乳させた。発情到来頭数、初回又は 2 回目の発情で
27 妊娠した頭数及び出産した頭数が繁殖成績のパラメータとして調べられた。また、出生
28 児数、出産及び離乳時生存児数並びに出産及び離乳時体重~~をも~~調べられた。

29 育成期及び仕上げ期における成長及び繁殖成績に有意な~~変化~~影響は認められなかった。
30 出生及び離乳時の児の数及び体重を含む繁殖の指標に対して投与の影響はみられなかつ
31 た。幼若雌豚にアピラマイシンを混餌投与しても、その豚の成長及びその後の繁殖成績
32 に影響を与えるものではないと結論付けられた。

33 本試験における NOAEL は、~~唯一の~~投与量である 2.4 mg(力価)/kg 体重/日であると考
34 えられた。

35 36 7. 遺伝毒性試験 (参照 2~4)

37 アピラマイシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 2 及び 3
38 にまとめた。

1 表 2 *in vitro* 試験 (参照 2、4) FAS61 p16

試験	対象	用量	結果
Ames 試験 資料 (抄録・遺伝的安全性 試験①)、	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA98、TA100	— (±S9)	陰性
復帰突然変異試験 FAS61	<i>S. typhimurium</i> <u>TA1535、TA1537、TA98、 TA100</u> ヒスチジン要求株 <i>Escherichia coli</i> <u>WP2uvrA</u> トリプトファン要 求株	0.00333~10.0 µg/mL (±S9) 0.1~100 µg/mL (+S9) 0.0333~33.3 µg/mL (−S9) 結晶	陰性 ¹⁾
	<i>S. typhimurium</i> ヒスチジ ン要求株 C3076、D3052、 <u>G46、TA1535、TA1537、 TA1538、TA98、TA100</u> <i>E. coli</i> WP2uvrA 株	0.1~1,000 µg/mL (±S9) 0.1~1,000 µg/mL (±S9) 結晶	陰性
不定期 DNA 合成試験 FAS61	ラット初代培養肝細胞	0.5~1,000 µg/mL <u>(±S9)</u> 結晶	陰性
前進突然変異試験 (Tk) FAS61	L5178Y マウスリンパ腫細胞	50~400 µg/mL 結晶	陰性
	L5178Y マウスリンパ腫細胞	100~600 µg/mL (−S9; 4h) 10.0~60.0 µg/mL (−S9; 24h) 40.0~300 µg/mL (+S9) 結晶	陰性
染色体異常試験 FAS61	チャイニーズハムスター卵 巣細胞	225、300、375 µg/mL (±S9; 20h) 125、150、175 µg/mL (<u>±S9</u> ; 3h) 結晶	陰性

2 1) 同様の試験が 3 試験実施され、いずれも復帰変異を誘発しなかった。

3

4 表 3 *in vivo* 試験 (参照 4) FAS61 p17

試験	対象	用量	結果
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター骨 髄細胞	200、300、400、500 mg/kg 体 重、単回経口投与	陰性
小核試験	マウス骨髄	0 500、1,000、2,000 mg/kg 体重、2 回投与	陰性

5

6 上記のとおり、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る

1 ことから、アビラマイシ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。

3 8. 特殊試験

4 (1) 神経毒性試験 (マウス、ウサギ) (参照 3、4)

5 マウス (5 匹/群) 及びウサギ (5 匹/群) にアビラマイシンが単回経口投与 (0、1,500
6 及び 5,000 mg/kg 体重) され、アビラマイシンの神経行動、神経学的及び自律神経系の
7 毒性作用について調べられた。マウスは、Irwin 法により行動、神経系及び自律神経系
8 について分析評価された。ウサギは臨床症状の観察が実施された。いずれの投与量及び
9 パラメータにおいても、顕著な変化はみられなかった。(参照 3、4) TRS954 p19、FAS61 p21

11 (2) 皮膚感作試験 (マウス) (参照 4)

12 マウス (CBA/J 系、約 9 週齢、体重 20 g、雌 28 匹) を 5 投与群及び 2 対照 (陽性対
13 照及び陰性対照) 群、計 7 群に分け、投与群にはアビラマイシンをアセトン/オリーブオ
14 イル混合物 (4:1 v/v) に溶解して 3 日間耳部に経皮投与 (5、10、25、50 及び 100 %)
15 された。陰性対照群にはアセトン/オリーブオイル混合物 (4:1 v/v) のみが投与され、陽
16 性対照群には中程度の増感剤である: α -hexylcinnamaldehyde (HCA) が 25 % の濃度で
17 投与された。投与後、各被験動物は 2 日間休薬して、耳部肥厚及び適用局所に通じるリ
18 ンパ節におけるリンパ節細胞の増殖が測定された。試験期間中の一般状態、病的状態、
19 死亡率及び体重についても調査された。

20 その結果、死亡例はみられず、一般状態にも変化は認められなかった。投与群におい
21 て、皮膚反応及び耳部肥厚の増進は観察されなかった。陽性対照群では有意なリンパ増
22 殖が認められたものの、投与群ではいずれの濃度においてもリンパ増殖は認められな
23 かった。

24 以上より、本試験において、アビラマイシンは遅発型の接触性過敏症を誘発しないこ
25 とが示された。(参照 4) FAS61 p21

27 (3) 皮膚感作試験 (モルモット) (参照 4)

28 モルモット (8~12 週齢、体重約 430 g、雌 18 匹) に、アビラマイシン (純度 14.9 %、
29 乾燥発酵産物) が溶剤に 5 % (w/w) 濃度のペトロラタムを用いて皮膚に塗布され、6 時間
30 閉塞して、アレルギー皮膚感作について調べられた。誘導期における経皮投与は 12 匹
31 に毎週 3 回 2 週にわたり実施された。惹起投与 (challenge application) は最終誘導 8
32 日後に実施された。また、誘導期に経皮投与を実施していない別の 6 匹に対してはアビ
33 ラマイシンの惹起投与のみを実施された。70 % エタノールに溶解したジニトロクロロベ
34 ンゼン (0.1 % (w/v)) 及び希釈していないペトロラタムがそれぞれ陽性及び溶媒対照と
35 して試験された。18 匹のモルモットはそれぞれ誘導のあるなしで惹起投与に割り付けた。
36 ペトロラタムを溶剤として 5 % (w/w) 濃度でアビラマイシンを皮膚に塗布された動物に
37 いて、いかなる感作性又は皮膚刺激性も認められなかった。刺激性及び感作性はジニ
38 トロクロロベンゼンを用いた陽性対照群にのみ認められた。(参照 4) FAS61 p21

1 (4) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ) (参照 2、4)

2 ウサギ (ニュージーランドホワイト種、約 12~18 週齢、体重 2.7~3.2 kg、雌雄各 3
3 匹) の片眼にアビラマイシン (純度 14.9 %、乾燥発酵産物) 69 mg (0.1mL あたり 10.3
4 mg(力価)) を投与し、その刺激性について 7 日間観察された。角膜の濁り、軽度の虹彩
5 炎及び軽度の結膜炎が、投与した眼のすべてに投与 1 時間以内に発現したが、7 日以内
6 に消失した。全ての投与した眼において、投与 24 時間後のフルオレセインナトリウム
7 染色に対し陰性で、角膜病変がないことが示された。(参照 2、4) FAS61 p22、抄録・その
8 他の試験②)

9
10 9. 一般薬理試験 (参照 2)

11 ネコに精製級アビラマイシンを単回経口投与 (1,500 及び 5,000 mg/kg 体重) し、呼
12 吸、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響について調べられた。5,000 mg/kg 体重群で
13 は、投与 60 分後以降血圧下降傾向が認められた。その他の測定項目においても変動が
14 認められたが、著明な変化ではなかった。(参照 2) 抄録・薬理学的試験

15
16 ウサギの摘出回腸の自動運動に対して、アビラマイシンは 0.1 から 10 µg/mL まで影
17 響を及ぼさなかった。(参照 2) 抄録・薬理学的試験

18
19 マウスの炭末輸送能は精製級アビラマイシン 1,500 及び 3,000 mg/kg 体重で軽度の抑
20 制作用を示された。(参照 2) 抄録・薬理学的試験

21
22 ラットに精製級アビラマイシンを単回経口投与 (1,500 及び 3,000 mg/kg 体重) し、
23 腎機能に及ぼす影響が調べられた。投与群は溶媒群と比べて尿量、カリウム排泄率²が減
24 少し、浸透圧が上昇した。(参照 2) 抄録・薬理学的試験

25
26 10. 微生物学的影響に関する試験 (参照 3)

27 ヒト腸内細菌へのアビラマイシンの影響を調べるために、第 66 回 JECFA 会合で採択
28 され、VICH ガイドラインに適合した決定樹により、ヒトの腸内細菌に対する MIC、
29 糞中相互結合作用及びアビラマイシン残留物の生物学的活性について評価された。

30
31 アビラマイシンは、主にヒト腸内細菌叢のいくつかの属及び種を含むグラム陽性菌に
32 対して微生物学的に活性である。代表的なヒト正常腸内細菌 10 種類、100 菌株に対す
33 るアビラマイシンの MIC について調べられた。試験に用いられた全菌株は健康で薬を
34 投与されていないヒトの糞便由来で、CLSI ガイドライン (2004) に記載されている標
35 準寒天希釈法により MIC が調べられた。アビラマイシン活性の微生物濃度に及ぼす影
36 響を評価するために、各菌株に対し 2 接種濃度 (高濃度 : 10⁹、低濃度 : 10⁶ cfu/mL)
37 が用いられた。それぞれの菌種に対する MIC を表 4 に示した。FAS61 p22~23

1 表 4 ヒト腸内細菌叢におけるアビラマイシンのMIC (μg/mL) FAS61 p23

菌種	アビラマイシンのMIC (μg/mL)							
	高濃度接種 (1×10 ⁹ cfu/mL)				低濃度接種 (1×10 ⁵ cfu/mL)			
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均	MIC 範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	8	>128	≥19.7	4~>128	4	>128	≥9.8	2~>128
他の <i>Bacteroides</i>	8	>128	≥16	4~>128	8	>128	≥9.8	2~>128
<i>Bifidobacterium</i>	16	>128	≥26	2~>128	1	8	2.1	0.25~16
<i>Clostridium</i>	1	8	1.6	0.5~8	0.25	1	0.4	0.125~2
<i>Enterococcus</i>	2	4	2.5	2~4	1	2	1.1	1~2
<i>Escherichia coli</i>	>128	>128	>128	All>128	>128	>128	>128	All>128
<i>Eubacterium</i>	0.5	4	1.4	0.5~>128	0.062	0.062	0.07	0.062~0.25
<i>Fusobacterium</i>	4	>128	≥8	0.5~>128	1	32	3.5	0.5~>128
<i>Lactobacillus</i>	16	>128	≥34	8~>128	2	>128	≥12	2~>128
<i>Peptostreptococcus</i>	0.25	2	0.35	0.062~2	0.125	2	0.25	0.062~2

2
3 アビラマイシンは、*Escherichia coli* に対し、測定可能な抗菌活性を示さず (MIC₅₀>128
4 μg/mL)、*Bacteroides fragilis*、他の *Bacteroides* spp.、*Lactobacillus* spp. 及び
5 *Bifidobacterium* spp. に対する活性は比較的弱い。アビラマイシンの抗菌活性は、
6 *Peptostreptococcus* (MIC₅₀=0.25 μg/mL)、*Eubacterium* (MIC₅₀=0.5 μg/mL) 及び
7 *Clostridium* spp. (MIC₅₀=1 μg/mL) に対して極めて明確である。(参照 3、4) TRS954 p20、
8 FAS61 p23

9
10 残留アビラマイシンは広く代謝され、ヒト結腸中に移動するまでに微生物学的活性が
11 非常に低いものになる。さらに、鶏及び豚の可食部組織からは微生物学的に活性な残留
12 物は検出されない。

13
14 漸増濃度の滅菌したヒト糞便 (Muller Hinton Broth 中に 0、10、25 及び 50 w/v%)
15 にアビラマイシン (0、1、2、5、10、20、50 及び 100 μg/mL) を加えて培養し、0~12
16 時間のアビラマイシンの抗菌活性の糞便結合に対する影響について調べた。ヒト糞便は、
17 試料摂取までの 3 ヶ月間抗菌剤の治療を受けていない 3 人の健康なヒト由来であった。
18 アビラマイシン活性は、*Enterococcus faecalis* ATCC 29212 を指標細菌として測定した。
19 アビラマイシン添加の糞の培養前後に、混合物の遠心上清の抗菌活性を *E. faecalis* の有
20 無により判定した。10 及び 25 %糞液では、糞便結合は培養時間によりばらつきがあっ
21 た (60~95%)。24 時間培養の 50 %糞液では、3 試料全てが 95~98 %のアビラマイシン
22 との結合を示した。摂取されたアビラマイシンが腸内容物と結合することに関して生体
23 内における状況に最も近い濃度は、50 %糞液と考えられた。この結果からアビラマイシ
24 ンが速やかに、広範に、不可逆的に、ヒト糞便と結合することが示された。この *in vitro*
25 試験の結果に基づき、残留アビラマイシンと不希釈糞との結合は 95 %を超える可能性が
26 あると推定された。したがって、微生物学的活性はさらに低下するものと考えられる。

27 (参照 3、4) FAS61 p24~25、TRS p20

1
2 アビラマイシンは豚に常在する腸球菌はアビラマイシンに対し耐性を選択するが、投
3 与後 1 週間以上にわたって耐性菌は検出されなかった。このことから、耐性菌はいつた
4 ん選択圧が除去されれば感受性の細菌叢に駆逐され生残不可能であると推測される。(参
5 照 3) TRS p20

6 アビラマイシンに対し交差耐性を示す唯一の薬剤は構造的に類似した抗生物質である
7 エバニマイシンで、ヒト用医薬品として開発されたが、実用化されてはいない。エバニ
8 マイシンとアビラマイシンの作用機序は同様である。アビラマイシンはタンパク質合成
9 を阻害する。ほとんどのグラム陰性菌が示すアビラマイシンに対する固有の耐性は、低
10 細胞膜浸透性に起因するもので、これによりアビラマイシンの標的細菌への可触性が制
11 限される。グラム陽性菌のアビラマイシンに対する耐性は、もっぱら標的細菌の変異に
12 より発現する。言い換えると、リボソームの抗菌剤結合部分における変異により、アビ
13 ラマイシンの結合親和性が低下する。これは不完全な交差耐性で、腸球菌のアビラマイ
14 シンに対する耐性はエバニマイシンに対しては低感受性を示すのみであり、耐性は完全
15 ではない。さらに、アビラマイシン類の抗菌性物質はヒト用医薬品として使用されてい
16 ない。現在得られている知見を考慮すると、アビラマイシンに対する耐性並びに動物用
17 及びヒト用の医薬品として通常使用される多くの抗菌性物質に対する交差耐性が進行す
18 るとは思われない。(参照 3) TRS p20

21 Ⅲ. 食品健康影響評価

22 1. 毒性学的 ADI について

23 アビラマイシンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、
24 生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられる。また、マウス及びラットを
25 用いた慢性毒性/発がん性試験において発がん性は認められていない。

26 したがって、アビラマイシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、
27 ADI を設定することが可能であると判断された。

28 アビラマイシンの各種毒性試験においては、高用量の投与による急性毒性試験等を除
29 いて、いずれもアビラマイシン投与によると考えられる毒性影響は認められておらず、
30 各試験における最高用量又は唯一の用量が各試験の NOAEL と考えられた。

31 それらの NOAEL のうち、最もアビラマイシンの残留に係る食品の安全性を評価する
32 ために適切と考えられる指標は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験及び 3 世
33 代繁殖毒性試験の NOAEL 150 mg(力価)/kg 体重/日であった。

34 毒性学的 ADI を設定するに当たっては、この NOAEL に種差 10、個体差 10 の安全
35 係数 100 を適用し、毒性学的 ADI は 1.5 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると
36 考えられた。

38 2. 微生物学的 ADI について

39 アビラマイシンのヒト腸内細菌への影響については、ヒトの腸内細菌に対する MIC、
40 糞中相互結合作用及びアビラマイシン残留物の微生物学的活性について評価された。

1 アビラマイシンは主にグラム陽性菌に対して微生物学的に活性を有しており、ヒトの
2 腸内細菌のいくつかの菌種に対しても活性を示すが、残留アビラマイシンは広く代謝さ
3 れ、ヒト結腸中に移動するまでに微生物学的活性が非常に低いものになる。また、鶏及
4 び豚の可食部組織からは微生物学的に活性な残留物は検出されない。

5 さらに、アビラマイシンは、速やかに、広範に、不可逆的に、結腸中で、大部分 (>95%)
6 が糞便内容物と結合すると考えられ、微生物学的活性はさらに低下すると思われた。

7 したがって、残留アビラマイシンはヒト消化管内における定着障壁を崩壊させるとは
8 考えられない。

9 また、現在得られている知見を考慮すると、アビラマイシンに対する耐性並びに動物
10 用及びヒト用の医薬品として通常使用される多くの抗菌性物質に対する交差耐性が進行
11 するとは思われなかった。

12 以上のことから、利用可能なデータに基づいて考えると、アビラマイシンに対する微
13 生物学的 ADI の設定は不要であると考えられた。

14 15 3. ADI の設定について

16 微生物学的 ADI については、上述のとおり設定する必要はないと考えられたことから、
17 アビラマイシンの ADI は、毒性学的 ADI の 1.5 mg/kg 体重/日とすることが適当である
18 と判断された。

19 20 4. 食品健康影響評価について

21 以上より、アビラ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
22 することが適当と考えられる。

23
24 アビラマイシン 1.5 mg/kg 体重/日

25
26 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準の見直しを行う際に確認することと
27 する。

1 表5 JECFAにおける各種試験の無毒性量等の比較 (参照3、4)

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg(力価)/kg 体重/日)
マウス	28日間亜急性毒性試験	0、4.5、45、450 (混餌)	450 投与による影響なし
	28日間亜急性毒性試験	0、4,500 (混餌)	4,500 投与による影響なし
	104週間慢性/発がん性試験	0、4.5、45、450 (混餌)	450 投与による影響なし
ラット	2週間亜急性毒性試験	乾燥発酵産物：0、596、894、1,490 (混餌)	1,490 投与による影響なし
		結晶：0、300、3,000、6,000 (混餌)	6,000 病理組織学的変化はなく、投与による影響なし
	14日間亜急性毒性試験	雄 5,291、雌 4,652 (経口)	4,652 病理組織学的変化はなく、投与による影響なし
	28日間亜急性毒性試験	0、3、30、300 (混餌)	300 投与による影響なし
	28日間亜急性毒性試験	0、3,000 (混餌)	3,000 投与による影響なし
	2年間慢性/発がん性試験	菌糸体：0、1.5、15、150 純粋：150 (混餌)	150 発がん性なし
	3世代繁殖毒性試験	菌糸体：0、1.5、15、150 精製物：150 (混餌)	150 繁殖毒性なし
	生殖発生毒性試験	0、132、264、528 (混餌)	528 投与による影響なし
	イヌ	6ヶ月間亜急性毒性試験	0、3.56、35.6、178 (経口)
豚	21週間亜急性毒性試験	0、1.2、12、120 (混餌)	120 投与による影響なし
	生殖発生毒性試験	0、2.4 (混餌)	2.4 投与による影響なし
鶏	62日間亜急性毒性試験	0、3.75、37.5、375 (混餌)	375 投与による影響なし
七面鳥	14日間亜急性毒性試験	0、5 (混餌)	5 投与による影響なし
	16週間亜急性毒性試験	0、2.5、12.5 (混餌)	12.5 投与による影響なし

ウサギ	催奇形性試験	0、44、127、356 (経口)	356 投与による影響なし
毒性学的 ADI		1.5 mg/kg 体重/日 SF:100	
毒性学的 ADI の設定根拠資料		ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験 ラットの 3 世代繁殖毒性試験 150 mg(力価)/kg 体重/日	
微生物学的 ADI		設定なし	
微生物学的 ADI 設定根拠資料		定着障壁の崩壊が考えられないこと及び耐性菌が検出されないこと	
ADI		1.5 mg/kg 体重/日	

1

2 表 6 EMEA における各種試験の無毒性量等の比較 (参照 12)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg(力価)/kg 体重/日)
マウス	104 週間慢性/発がん性試験	菌糸体 : 0、3.2、30.5、308 純度 100% : 310	308 発がん性なし
ラット	14 日間亜急性毒性試験	雄 0~1,280、雌 0~1,205 (混餌)	1,205 投与による影響なし
	14 日間亜急性毒性試験	雄 250~5,291、雌 230~4,652 (経口)	4,652 投与による影響なし
	2 年間慢性毒性試験	—	120 投与による影響なし
	3 世代繁殖毒性試験	菌糸体 : 0、1、11.5、120 純度 100% : 120 (混餌)	11.5 肝重量の増加
	生殖発生毒性試験	0、119、238、475 (混餌)	475
	催奇形性試験	0、44、127、356	356
	104 週間発がん性/繁殖毒性試験	1、1、11.5、120	—
	104 週間発がん性/繁殖毒性試験	純度 100% : 0、1、3、4、2,000 菌糸体 : 30、300、3,000	—
イヌ	6 ヶ月間亜急性毒性試験	0~178 (経口)	178 投与による影響なし
ウサギ	催奇形性試験	0、44、127、356	356
毒性学的 ADI		0.115 SF 100	

毒性学的 ADI 設定根拠資料	ラットの 3 世代繁殖毒性試験 11.5
微生物学的 ADI	—
微生物学的 ADI 設定根拠資料	0.0028 鶏及び豚の組織中に抗菌活性のある残留なし
ADI	0.115 mg/kg 体重

1
2
3

表 7 オーストラリアにおける評価 (参照 13、14)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg(力価)/kg 体重/日)
マウス	28 日間亜急性毒性試験	雄: 0、4.7、46、415、6,100 雌: 0、5.2、51、618、6,100 (混餌)	—
	2 年間慢性毒性/発がん性試験	菌糸体: 0、3、30、310 結晶: 雄 310 雌 324 (混餌)	310 発がん性なし
ラット	14 及び 28 日間亜急性毒性試験	菌糸体: 雄 8,593、雌 8,084 結晶: 雄 3,495、3,685	—
ラット	2 年間慢性毒性/発がん性/繁殖毒性試験	菌糸体: 雄 0、1、11、108 雌 0、1、12、128 結晶: 雄 108、雌 127 (混餌)	108 発がん性なし 繁殖毒性なし
	3 世代繁殖毒性試験	菌糸体: 0、1.5、15、150 結晶: 3,000 ppm	150
イヌ	6 ヶ月間亜急性毒性試験	0、3.6、36、178 (経口)	178
ウサギ	催奇形性試験	0、44、127、356	—
毒性学的 ADI		1.08 SF 100	
毒性学的 ADI の設定根拠資料	ラットの 2 年間慢性/発がん性/繁殖毒性試験 108		
ADI	1.08		

4

1 <別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
CLSI	米国臨床検査標準検査
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品庁
GGT	グルタミルトランスペプチダーゼ
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
NOAEL	無毒性量
MRL	最大残留基準値
NMR	核磁気共鳴
TLC	薄層クロマトグラフィー

- 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）の一部を改正する件（平
- 3 成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 4 2 アビラマイシンについての試験成績等の抄録(未公表)
- 5 3 JECFA, EVALTION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD:
- 6 WHO Technical Report Series 954, p15-26
- 7 4 JECFA, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO
- 8 FOOD ADDITIVES SERIES No.61, p3-36
- 9 5 アビラマイシンの残留予備試験（豚およびブロイラー）（未公表）
- 10 6 子豚に対する EL-750 の安全性および残留性調査試験(未公表)
- 11 7 EL-750（Avilamycin）の豚による残留試験(未公表)
- 12 8 豚組織中のアビラマイシン残留のバイオオートグラフ法による定量(未公表)
- 13 9 鶏組織中のアビラマイシン残留のバイオオートグラフ法による定量(未公表)
- 14 10 EL-750（Avilamycin）の鶏による残留試験(未公表)
- 15 11 ブロイラーに対する EL-750 の安全性および残留性調査試験(未公表)
- 16 12 EMEA, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY
- 17 USE AVILAMYCIN SUMMARY REPORT, 2007
- 18 13 NRA, Public Release Summary on Evaluation of the new active AVILAMYCIN,
- 19 1999
- 20 14 NRA, CHEMICAL RESIDUES SECTION EVALUATION REPORT (Avilamycin),
- 21 1998