

(案)

## 動物用医薬品評価書

# エリスロマイシン

2011年12月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名（エリスロマイシン A）	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	7
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）	7
(1) 薬物動態試験（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（イヌ）	8
(3) 薬物動態試験（牛）	8
(4) 薬物動態試験（鶏）	9
(5) 薬物動態試験（魚）	10
(6) 薬物動態試験（ヒト）	10
2. 残留試験	12
(1) 残留試験（牛）	12
(2) 残留試験（豚）	14
(3) 残留試験（羊）	14
(4) 残留試験（鶏）	15
(5) 残留試験（七面鳥）	17
(6) 残留試験（魚）	18
3. 遺伝毒性試験	18
4. 急性毒性試験	19
5. 亜急性毒性試験	19
(1) 14日間亜急性毒性試験（マウス）	19
(2) 13週間亜急性毒性試験（マウス）	20
(3) 14日間亜急性毒性試験（ラット）	20
(4) 6週間亜急性毒性試験（ラット）	20
(5) 13週間亜急性毒性試験（ラット①）	21

(6) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット②)	21
(7) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット①)	21
(8) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット②)	22
(9) 31 日間亜急性毒性試験 (ウサギ)	22
(10) 10 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	22
(11) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	22
(12) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ①)	23
(13) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ②)	23
(14) 64 日間亜急性毒性試験 (サル)	23
6. 慢性毒性及び発がん性試験	23
(1) 68 週間慢性毒性試験 (ラット)	23
(2) 2 年間発がん性試験 (マウス)	23
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)	24
(4) 2 年間発がん性試験 (マウス及びラット)	25
(5) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(6) 12 ヶ月間慢性毒性試験 (イヌ)	25
7. 生殖発生毒性試験	25
(1) 多世代生殖発生毒性試験 (ラット)	25
(2) 生殖毒性試験 (ラット)	25
(3) 発生毒性試験 (マウス)	26
(4) <i>in vitro</i> 精子試験	26
8. 免疫反応試験 (マウス)	26
9. 微生物学的影響に関する試験	26
(1) 臨床分離菌に対する MIC① (ヒト由来)	27
(2) 臨床分離菌に対する MIC② (ヒト由来)	27
(3) 臨床分離菌に対する MIC③ (ヒト由来)	28
(4) <i>Bifidobacterium</i> sp. のエリスロマイシン感受性	28
(5) マウスを用いた試験	28
(6) ヒトの経口投与試験	29
10. ヒトにおける知見	29
(1) 免疫反応	29
(2) 胃腸への影響	30
(3) 肝毒性	30
(4) 聴神経障害	30
(5) 生殖毒性	30
III 食品健康影響評価	31
1. 国際機関における評価	31
(1) JECFA における評価	31
(2) EMEA における評価	32

2. 毒性学的 ADI について .....	32
3. 微生物学的 ADI について .....	33
4. ADI の設定について .....	33
5. 食品健康影響評価について .....	34
表 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較 .....	35
・ 別紙 1 : 検査値等略称 .....	38
・ 参照 .....	39

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)

2007年 2月 6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0205007号)、関係資料の接受

2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会 (要請事項説明)

2011年 12月 20日 第50回肥料・飼料等専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)  
小泉 直子 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄\*\*  
本間 清一

(2011年1月6日まで)

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

(2011年1月7日から)

小泉 直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2007年2月1日から

\* : 2009年7月9日から

\* : 2011年1月13日から

\*\* : 2007年4月1日から

4

5 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

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 葎子  
高木 篤也 吉田 敏則

(2011年10月1日から)

唐木 英明 (座長) \*  
津田 修治 (座長代理) \*  
青木 宙 舘田 一博  
秋葉 征夫 戸塚 恭一  
池 康嘉 細川 正清  
今井 俊夫 宮島 敦子  
江馬 眞 山中 典子  
桑形 麻樹子 吉田 敏則  
下位 香代子  
高橋 和彦

\* : 2011年11月2日から

6

7

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

## 要 約

マクロライド系の抗生物質である「エリスロマイシン」について、各種評価書等（JECFA レポート、EMEA レポート等）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. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：エリスロマイシン

7 英名：Erythromycin

8

9 3. 化学名 (エリスロマイシン A)

10 IUPAC

11 英名：6-(4-dimethylamino-3-hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran-2-yl)oxy-

12 14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-4-(5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyl-

13 tetrahydropyran-2-yl)oxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-1-

14 oxacyclotetradecane-2,10-dione

(参照 2:FAO P1)

15 CAS (No. 114-07-8)

16

17 4. 分子式

18  $C_{37}H_{67}NO_{13}$

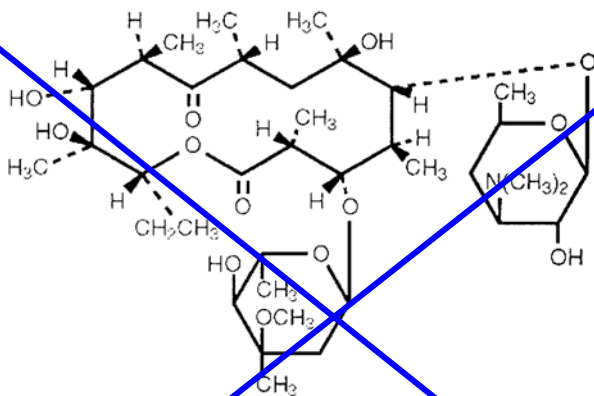
19

20 5. 分子量

21 733.93

22

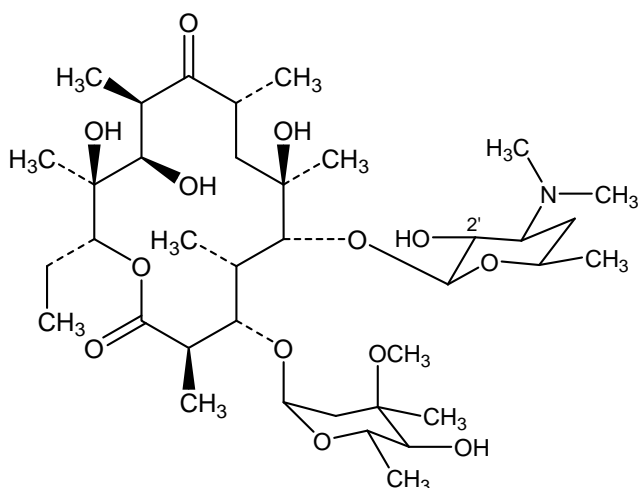
23 6. 構造式



Erythromycin	Mol. Formula	Mr	R1	R2
A	$C_{37}H_{57}NO_{13}$	734	OH	$CH_3$
B	$C_{37}H_{57}NO_{12}$	718	H	$CH_3$
C	$C_{38}H_{55}NO_{13}$	720	OH	H

24

(参照 3 ; FAS57)



Erythromycin A

[\(参照 9 ; Merck Index\)](#)

## 7. 使用目的及び使用状況

エリスロマイシンは、土壤中の放線菌である *Saccharopolyspora erythraea* から分離された 14 員環のマクロライド系抗生物質である。エリスロマイシン A を主成分とし、エリスロマイシン B (5%以下) 及びエリスロマイシン C (5%以下) の 3 種の混合物である。

作用機序は、細菌のリボソーム 50S サブユニットに結合することにより、タンパク質合成を阻害するものと考えられている。(参照 3:FAS57、p32-33)

エリスロマイシンは国内外で動物用及びヒト用の医薬品として幅広く使用されている。

日本では、動物用医薬品としては、エリスロマイシンを有効成分とする牛、馬、豚及び鶏用の注射剤、牛の乳房注入剤並びにすずき目魚類用の飼料添加剤、並びにチオシアン酸エリスロマイシンを有効成分とする鶏用~~(採卵鶏除く)~~の飲水添加剤が承認されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。(参照 1)

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA レポート、EMEA レポート等をもとに、エリスロマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

### 1. 薬物動態試験 (吸収、分布、代謝、排泄試験)

#### (1) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (系統不明、50 匹) に、プロピオニルエリスロマイシンエステルラウリル硫酸塩 (PELS) を単回経口投与 (25 mg/kg 体重) した。PELS の多くは小腸で吸収され、微量が胃で吸収された。血清中濃度は投与 2 時間後に  $C_{max}$  (約 0.27 mg/L) に達した。

<sup>1</sup> 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 プロピオニルエリスロマイシンを用いて行われた同様の試験では、投与 1 時間後に  
2  $C_{\max}$  ( $\leq 1$  mg/L) に達した。

3  
4 ラット(系統不明)に、プロピオニルエリスロマイシン及び PELS を単回経口投与(100  
5 mg/kg 体重)した。両被験物質の投与後、エリスロマイシンの活性は肺(2.1~10.8 mg/L)  
6 >脾臓(1.3~6.6 mg/L) >肝臓(0.9~6.0 mg/L) >心臓(0.6~5.5 mg/L) >腎臓(0.5  
7 ~4.4 mg/L)となった。PELS を投与された被験動物にのみ、投与 2 及び 7 時間後に脳  
8 に活性(0.12~0.32 mg/L)が認められた。

9  
10 ラット(系統不明、雌 20 匹)にエリスロマイシンを経口投与(100 mg/kg 体重)し  
11 た。投与 2 時間後に 10 mg/kg を超える濃度のエリスロマイシンが、肝臓、顎下腺、脾  
12 臓、副腎、肺、腎臓で検出された。高濃度(平均 4.3~6.0 mg/kg)のエリスロマイシン  
13 が胸腺、皮膚、筋肉、生殖器及び心臓においても検出された。(参照 3:FAS2.1.1 p33~34)

14  
15 ラット(系統不明)に N-メチル- $^{14}\text{C}$ -エリスロマイシンを静脈内投与(10 mg/匹(0.3  
16 MBq))した。エリスロマイシンは主に胆汁中に排泄され、投与 2 時間後に投与量の  
17 15.1%が胆汁中にみられた。投与 20 時間後には、投与量の 37~43%が腸管及び糞中か  
18 ら、27~36%が尿中から、また、21~29%が呼気中から回収された。(参照 3:FAS2.1.1 p34)

## 19 20 (2) 薬物動態試験(イヌ)

21 イヌにエリスロマイシンを静脈内投与(10 mg/kg 体重)した試験では、投与 8 時間  
22 以内に投与量の 5.4%が胆汁中に認められた。

23  
24 健康なイヌでは、エリスロマイシンの組織中最高濃度は血清中濃度を超えていた(被  
25 験動物の系統、投与量及び投与経路不明)。血清中  $C_{\max}$  に対する各組織等(肺、肝臓、  
26 脾臓、腎臓、前立腺、乳汁、胆汁、気管支液、胸膜液、前立腺分泌物、尿道分泌物及び  
27 子宮内分泌物)の濃度比は 1 より大きかった。特に肺、乳汁、肝臓、脾臓では濃度比が  
28 大きく 3~5 の範囲であった。唾液、腭分泌物、脳脊髄液、筋肉及び胎生組織では 1 より  
29 小さかった(0.1~0.5)。エリスロマイシンの  $T_{1/2}$  は 60 分であり、Vd は 2 L/kg 以上であ  
30 った。(参照 3 ; FAS2.1.1 p34)

## 31 32 (3) 薬物動態試験(牛)

33 子牛(7 頭)にエリスロマイシンを単回筋肉内投与(5 mg(力価)/kg 体重)した。投与  
34 1.95 時間後に  $C_{\max}$  (0.652 mg/L) に達し、生物学的利用率は 95%であった。 $T_{1/2}$  及び  
35 Vd はそれぞれ 3.77 時間及び 3.24 L/kg/h であった。(参照 3 ; FAS2.1.1 p34)

36  
37 子牛(10 頭)にエリスロマイシンを単回筋肉内投与(5 mg/kg 体重)した。投与 2~  
38 10 時間後の血清中平均濃度は 0.48~0.74 mg/L であり、投与 24 時間後には 0.05 mg/L  
39 となった。エリスロマイシン濃度は血清より肺で高かった。肺中平均濃度は投与 2 時間

1 後の 1.71 mg/L から投与 6 時間後には 2.58 mg/L へと増加し、投与 24 時間後には 0.34  
2 mg/L まで減少した。(参照 3:FAS2.1.1 p34~35)

3  
4 牛にエリスロマイシン無水物を単回筋肉内投与 (8.3 mg/kg 体重) した。腎臓、筋肉  
5 及び肝臓中濃度は 0.11~0.92 mg/kg の範囲で、濃度が最も高かったのは投与 5 時間後の  
6 肝臓であった。血清中  $C_{max}$  は乳汁中  $C_{max}$  の 20% であった。また、乳汁中濃度の  $T_{max}$   
7 は 0.2 時間であった。投与されたエリスロマイシンのうち 6% が血清中、19% が組織中  
8 に存在し、投与 6 時間後には 75% が排泄された。(参照 3:FAS2.1.1 p35)

9  
10 牛 (5 頭) にリン酸エリスロマイシンを単回静脈内投与 (5 mg/kg 体重) した。β 相に  
11 おける  $V_d$  は大きく (1.95 L/kg)、平均滞留時間 (MRT) は短く (2.36 時間)、器官の  
12 クリアランス (薬物排泄能) は高く (0.77 L/kg/h)、速やかな  $T_{1/2}$  (β 相で 1.48~2.03 時  
13 間) が観察された。(参照 3:FAS2.1.1 p35)

14  
15 牛 (ホルスタインフリージアン種) にエリスロマイシンを静脈内投与 (12.5 mg/kg 体  
16 重) した。 $T_{1/2}$  は約 3 時間であり、組織中エリスロマイシン濃度は、投与 67 分後に最高  
17 値 (投与量の 43%) に達した。

18  
19 牛にエリスロマイシンを乳房内投与 (600 mg/頭) した。乳汁中からの一次消失速度  
20 は 0.14/h で、乳汁中  $T_{1/2}$  は 2.07 時間であった。

21  
22 牛にエリスロマイシンを単回乳房内投与 (1,200 mg/頭) した。投与 16 時間後の腎皮  
23 質、筋肉及び肝臓中の平均エリスロマイシン濃度は、0.09~0.14 mg/kg の範囲であった。  
24 (参照 3:FAS2.1.1 p35)

25  
26 牛におけるエリスロマイシンと血清タンパクとの結合は比較的低い (38~45%)。(参  
27 照 4:EMEA(2)-5)

28  
29 泌乳牛にエリスロマイシン製剤を 5 日間乳房内投与 (3 分房、300 及び 600 mg(力価)/  
30 分房/日) した。乳汁中濃度は、300 mg(力価)/分房/日投与群では、最終投与日の午後に  
31 13.4~35.7 µg(力価)/mL 検出されたが、それ以降は検出限界未満となった。600 mg(力  
32 価)/分房/日投与群では、最終投与日の午後に 75.9~237.2 µg(力価)/mL 検出されたが、  
33 その後急速に低下し、最終投与 1 日後の午前には 0.085~0.466 µg(力価)/mL となり、そ  
34 れ以降は検出限界未満となった。600 mg(力価)/分房/日投与群の血漿中濃度は、最終投  
35 与 24 時間後以降、検出限界未満となり、尿及び糞中濃度は、最終投与 2 日後以降検出  
36 限界未満となった。(検出限界 : 0.05 µg(力価)/mL) (参照 5 : 薬事資料 P18~21)

#### 37 38 (4) 薬物動態試験 (鶏)

39 成鶏 (ブロイラー、168 羽) にチオシアン酸エリスロマイシンを 3 日間飲水投与 (約  
40 27 mg/kg 体重/日) した。血清中平均濃度は、投与開始 30 分後に 0.108~0.22 mg/L に

1 達し、最終投与 8 時間後には、約 0.040 mg/L 未満にまで低下した。投与開始 6 時間後から  
2 エリスロマイシンが肺で検出され、肺中平均濃度 (0.08~1.14 mg/kg) は投与開始後 6  
3 時間後から試験期間を通して、血清中平均濃度 (0.02~0.29 mg/kg) よりも高かった。  
4 最終投与 12 時間後では肺中濃度は検出限界 (0.2 mg/kg) 未満であった。(参照 3;FAS2.1.1  
5 p35~36)

#### 7 (5) 薬物動態試験 (魚)

8 はまち (体重約 120 g) にエリスロマイシン製剤を単回強制経口投与 (50 mg/kg) し  
9 た。各臓器の  $T_{max}$  は、血液、肝臓、腎臓及び脾臓で 1 時間、筋肉では 3 時間であった。  
10 血液、肝臓、腎臓、脾臓及び筋肉中の  $C_{max}$  は、それぞれ、12.9、86.4、50.1、63.3 及び  
11 16.3  $\mu\text{g/g(mL)}$  であった。肝臓、腎臓及び脾臓中の濃度は血中濃度より約 4~7 倍高く、  
12 筋肉中濃度は血中濃度とほぼ同等であった。

13  
14 はまち (体重約 300g、100 尾) にエリスロマイシン製剤を単回混餌投与 (展着剤・魚  
15 ミンチ混合、50 mg/kg) した。血液及び肝臓では投与後 1 時間で  $C_{max}$  (2.49 及び 10.48  
16  $\mu\text{g/g}$ ) に達した。腎臓、脾臓及び筋肉では投与後 3 時間で  $C_{max}$  (11.39、10.22 及び 2.25  
17  $\mu\text{g/g}$ ) に達した。いずれの部位においても、時間の経過とともに濃度は徐々に減少した  
18 が、投与 24 時間後でも検出された。(参照 5;薬事資料 P21~25)

#### 20 (6) 薬物動態試験 (ヒト)

21 成人にエリスロマイシン又はステアリン酸エリスロマイシンを経口投与 (250 mg/ヒ  
22 ト) した結果、血清中濃度は投与 2~4 時間以内に  $C_{max}$  (0.4 mg/L) に達した。

23  
24 健康な成人にエチルコハク酸エリスロマイシン及びステアリン酸エリスロマイシンを  
25 経口投与 (それぞれ 3,000 及び 1,500 mg/ヒト) した結果、投与 1~6.3 時間後に血清中  
26 濃度は  $C_{max}$  (それぞれ 2.8 及び 4.8 mg/L) に達した。

27  
28 腸溶性防護コーティングタブレット以外の無コーティング剤型で投与されたステアリ  
29 ン酸エリスロマイシンは、胃酸によりタブレットの崩壊開始後 15 分以内に約 70~90 %  
30 が分解される。吸収は主として十二指腸で行われる。無コーティング剤型のエリスロマ  
31 イシン及び塩の経口投与における生物学的利用率は投与量の 50 %未満であり、血漿  $T_{1/2}$   
32 は 1.2~4 時間であった。エリスロマイシンは胃酸により急速に分解され、抗菌活性の 2 %  
33 しか保てなかったという *in vitro* の試験結果が報告されている。また、食物はエリスロマ  
34 イシンの吸収を低下させる。

35  
36 エリスロマイシンの 1 日用量の約 0.1 %が授乳中の女性の乳汁中から検出された。約  
37 10 %のエリスロマイシンが胎盤を通過すると推定されるが、胎児の血中レベルは母体の  
38 循環血中に存在するエリスロマイシンの 10 %以下 (通常 2 %前後) である。

1 未熟児にエリスロマイシンエステルを投与 (10 mg/kg 体重) したところ、投与 1  
2 時間以内に血清中濃度は 0.5 mg/L 以上を示した。(参照 3;FAS2.1.1 p36)

3  
4 エリスロマイシンの血漿タンパクとの結合率は高く、非結合型は 10 %のみである。エ  
5 リスロマイシンは、血漿中の ~~α<sub>1</sub> グリコプロテイン~~ α<sub>1</sub> 酸性糖タンパク質 と大部分が結  
6 合し、アルブミンと結合するのは微量である。投与されたエリスロマイシンの尿中への  
7 排泄は 0.02~20 % であり、T<sub>1/2</sub> は腎疾患により 長期化延長 する可能性がある。投与量の  
8 15 % は胆汁中に排泄され、血清中濃度の 10 % が唾液中から検出された。エリスロマイシ  
9 ン及び PELS は主に胆汁経路で、一部は腸管壁から直接糞中に排泄される。腸肝循環が  
10 糞中のエリスロマイシン濃度が高い一因であると考えられた。(参照 3 ; FAS2.1.1 p36-37)

11  
12 エリスロマイシンは経口投与では緩やかに吸収され、投与されたエリスロマイシンの  
13 剤型及びコーティングにより、投与 1~6.3 時間後に C<sub>max</sub> (0.1~4.8 mg/L) に達した。  
14 経口投与後の吸収は 50 % 未満で、胃液により分解され、小腸 (ヒトでは主として十二指  
15 腸) からエリスロマイシンとして吸収される。(参照 6;EMEA (1),3)

#### 16 17 (6-7) 薬物動態試験 (代謝物等)

18 エリスロマイシンは、主に N-脱メチル化反応により、イヌ、反芻動物及びヒトの肝臓  
19 及びウサギの肝ミクロソーム 分画画分 で、速やかに代謝される。

20  
21 N-脱メチルエリスロマイシンは、エリスロマイシンの主要代謝物で、代謝物中で唯一  
22 微生物学的活性を有する。この代謝物は、標識エリスロマイシン投与後 2 時間において  
23 胆汁中放射活性の 1/3 を占めた。さらに、7 種の代謝物が生成され、そのうち 2 種が胆汁  
24 中に、3 種が尿中に、2 種が糞中に排泄される。糞中に排泄された代謝物は、腸内細菌に  
25 よる エリスロマイシンの代謝物からにより生成されたものである。N-脱メチルエリス  
26 ロマイシンは、胆汁中に排泄され、糞中に排泄される。

27 ラットにおけるエリスロマイシンの脱メチル化を触媒する肝チトクロム P-450 アイソ  
28 ザイムはマウス、ウサギ、ハムスター及びスナネズミに存在する肝チトクロム P-450 の  
29 形態アイソフォーム と類似性が高い。ヒト肝臓 ほにも ラット肝チトクロム P-450 にと同  
30 等の相当する タンパク質 を有が存在 することから、ヒト においてものアイソフォームも  
31 同様と考えられる。(前文の意味としては、意識になりますが「ヒトの肝チトクロム P450  
32 でも同様と考えられる。」ということであると思います。) チトクロム P-450 3A はヒト肝  
33 臓中に発現する最も多いチトクロム P-450 で、エリスロマイシンの主な触媒となる。エ  
34 リスロマイシンの N-脱メチル化に関与する羊のチトクロム P-450 とウサギで分離される  
35 形態アイソフォーム の間に高い類似性がみられた。牛では、N-脱メチル化に高い触媒作  
36 用を示すチトクロム P-450 アイソ フォーム ザイムの形態 がみられた。(参照 3 ; FAS2.1.2  
37 p37)



## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (牛)

#### ① 5日間筋肉内投与試験 (子牛①)

反芻胃発達前の子牛 (4頭/群) にエリスロマイシンを5日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) し、最終投与1、3、7、14及び21日後の組織中残留をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 筋肉; ~~0.100 mg/kg~~100 µg/kg、肝臓、腎臓及び脂肪; ~~0.200 mg/kg~~200 µg/kg)。また、LC-MS/MSによりエリスロマイシン A 及びその代謝物である N-脱メチルエリスロマイシン A を同時に分析した (定量限界: 全組織 ~~0.100 mg/kg~~100 µg/kg)。同じ分析法により、エリスロマイシン B 及び C についても分析した。

抗菌活性残留物は、最終投与1日後には、1/4例の筋肉及び脂肪 (それぞれ 0.366 及び 1.076 µg(力価)/kg)、並びに 2/4例の肝臓及び腎臓 (肝臓 0.550 及び 1,000 µg(力価)/kg、腎臓 0.643 及び 1.561 µg(力価)/kg) でのみ検出された。最終投与3日後には、腎臓の1/4例 (0.296 µg(力価)/kg) を除き、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に抗菌活性は検出されなかった。しかしながら、注射部位には最終投与1、3、7、14及び21日後にそれぞれ 18.889、3.653、1.194、0.713 及び 0.599 µg(力価)/kg の抗菌活性残留が認められた。

最終投与1日後、エリスロマイシン A の腎臓中平均濃度は 0.447 µg/kg (n=4) であった。他の可食組織中のエリスロマイシン A は、1/4例の筋肉 (0.223 µg/kg) 及び脂肪 (0.924 µg/kg) 並びに 2/4例の肝臓 (0.634 及び 0.278 µg/kg) において検出された。その後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中のエリスロマイシン A 濃度は定量限界未満であった。最終投与1、3及び7日後の注射部位には、それぞれ、45.908 (n=4)、3.058 (n=4) 及び 0.185 (n=4) µg/kg のエリスロマイシン A が残存していたが、それ以降は定量限界未満であった。

最終投与1日後、N-脱メチルエリスロマイシン A は、脂肪 (0.211 µg/kg) 及び腎臓 (320 µg/kg) で各 1/4例 (~~0.320 mg/kg~~) 並びに肝臓 2/4例 (0.332 及び 0.121 µg/kg) と限られた組織中でのみ定量可能であった。それ以降の時点の筋肉、腎臓、脂肪及び肝臓中濃度は定量限界未満であった。しかしながら、注射部位には最終投与1及び3日後で、それぞれ 0.521 (n=4) 及び 0.111 (n=1) µg/kg の N-脱メチルエリスロマイシン A が存在し、それ以降は定量限界未満であった。

エリスロマイシン B 及び C は、最終投与1日後の腎臓 1/4例及び注射部位にのみ痕跡量が検出された。

両分析方法で十分な濃度が測定された場合、エリスロマイシン A が抗菌活性を有する主要な残留物であり、エリスロマイシン A の抗菌活性総残留物に対する比率は、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪において、それぞれ 0.64、0.57、0.65 及び 0.86 であった。(参照 4:EMEA (2),19)

36

#### ② 5日間筋肉内投与試験 (子牛②)

子牛 (フリーズアン種、3頭) にエリスロマイシンを5日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日、24時間毎) した結果、エリスロマイシンの蓄積性は認められなかった。最終投与5日後には、注射部位 (0.3 mg/kg) を除き肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉に抗菌活性はみら

1 れなかった。最終投与 7 日後には、注射部位を含む全組織で抗菌活性の残留はみられな  
2 かった。(参照 3:FAS2.1.1 p35)

### 3 4 ③ 5 日間筋肉内投与試験 (乳牛①)

5 泌乳牛 (9 頭) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) し、最終  
6 投与後 9 日間の乳汁 (搾乳: 2 回/日) 中の抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定  
7 量限界:  $0.020 \text{ mg/kgug/kg}$ )。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代  
8 謝物を同時に分析した (定量限界:  $0.010 \text{ mg/kgug/kg}$ )。同じ分析法によりエリスロマ  
9 イシン B 及び C についても分析した。

10 最終投与後最初の搾乳時、抗菌活性を有する残留物の平均濃度は  $0.803 \text{ }\mu\text{g(力価)/kg}$   
11 で、その後 2、4 及び 5 回目の搾乳時では、それぞれ  $0.348$ 、 $0.114$  及び  $0.087 \text{ }\mu\text{g(力}$   
12  $\text{価)/kg}$  に低下した。それ以降は、少数の試料にのみ活性が認められた。8 回目の搾乳時で  
13 は、6 例の平均値は  $0.050 \text{ }\mu\text{g(力価)/kg}$  であった。16 回目の搾乳時には、抗菌活性は検  
14 出されなかった。

15 最終投与後最初の搾乳時のエリスロマイシン A の平均濃度は  $1.223 \text{ }\mu\text{g/kg}$  で、2、4  
16 及び 5 回目の搾乳時には  $0.421$ 、 $0.110$  及び  $0.088 \text{ }\mu\text{g/kg}$  に低下した。その後、エリス  
17 ロマイシン A は少数の試料にのみ認められた。8 回目の搾乳時では、6 例の平均値は  $0.051$   
18  $\text{ }\mu\text{g/kg}$  であった。16 回目の搾乳時では、全試料中の平均エリスロマイシン A 濃度は  $0.040$   
19  $\text{ }\mu\text{g/kg}$  未満であった。

20 1、2 及び 4 回目の搾乳時の N-脱メチルエリスロマイシン A 濃度は、非常に低く、 $0.141$ 、  
21  $0.069$  及び  $0.022 \text{ }\mu\text{g/kg}$  であった。その後は、少数の試料についてのみ定量できたが、  
22 濃度は  $0.010 \text{ }\mu\text{g/kg}$  未満であった。エリスロマイシン B は、全試料において検出され  
23 なかった。エリスロマイシン C は痕跡量 ( $0.00010.1 \text{ }\mu\text{g/kg}$  未満) がみられたのみであ  
24 った。

25 両分析方法で十分な濃度が測定された場合、エリスロマイシン A が抗菌活性残留物の  
26 ほぼ 100% を占めていた。(参照 4:EMEA (2),20)

### 27 28 ④ 5 日間筋肉内投与試験 (乳牛②)

29 泌乳牛 (ホルスタイン種、3~7 歳、9 頭/投与群、2 頭/対照群) にエリスロマイシン  
30 を 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) した。初回投与前日の午前、最終投与日の午後  
31 並びに最終投与後 9 日間の午前及び午後に乳汁を採取し、HPLC により分析した。

32 最終投与日の午後の乳汁には  $0.330\sim 5.40 \text{ mg/L}$  測定され、その後徐々に残留濃度は  
33 低下し、最終投与 9 日後の午後には定量限界 ( $0.005 \text{ mg/L}$ ) 未満となった。(参照 7:NRA5.7)

### 34 35 ⑤ 5 日間乳房内投与試験 (乳牛)

36 泌乳牛 (6 頭) にエリスロマイシン製剤を 5 日間乳房内投与 (2 分房、 $600\text{mg(力価)/}$   
37  $\text{分房/日}$ ) し、組織等における残留濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界:  $0.05$   
38  $\text{ }\mu\text{g(力価)/g(mL)}$ )。

1 薬剤投与分房には、最終投与 3 時間後に 82~168 µg(力価)/g 検出されたが、最終投与  
2 36 時間後には急速に低下 (0.142~0.331 µg(力価)/g) し、最終投与 72 時間後には全て  
3 検出限界未満となった。

4 最終投与3時間後の残留は、尿>胆汁>血漿>心臓>小腸>筋肉>肝臓>脂肪=腎臓の順  
5 で、尿中には11及び13 µg(力価)/mL、胆汁中には6及び9 µg(力価)/mL検出された。最終投  
6 与72時間後には胆汁1例を除く全ての検体で検出限界未満となった。最終投与72時間後に  
7 胆汁から検出された1例は、胆肝腸肝循環 (胆肝循環より腸肝循環が一般的と思います。  
8 しかし、元資料の通りとするなら、胆-肝循環のようにハイフンも入れた方がよいと思いま  
9 す。)が行われた結果と推察された。(参照5 : 薬事資料P29~31)

## 10 (2) 残留試験 (豚)

### 11 ① 単回筋肉内投与試験

12 豚 (3 頭/時点/投与群、3 頭/対照群) にエリスロマイシン製剤を単回筋肉内投与 (6  
13 mg/kg) し、投与 4、7、10、12 及び 14 日後の注射部位筋肉中残留をバイオアッセイに  
14 より測定した。その結果、投与 7 日後以降に筋肉中の残留はみられなかった。(参照  
15 7;NRA5.2.2)

### 16 ② 5 日間筋肉内投与試験

17 豚 (4 頭/群) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) し、最終投  
18 与 1、2、3、4、5 及び 7 日後の組織中抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量  
19 限界 : 全組織 ; ~~0.100 mg/kg~~100 µg/kg)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A  
20 及びその代謝物を同時に分析した (定量限界 : 全組織 ; ~~0.100 mg/kg~~100 µg/kg) 。

21 最終投与 1 日後以降、注射部位を除く全ての組織において、抗菌活性、エリスロマイ  
22 シン A 及び N-脱メチルエリスロマイシン A は認められなかった。注射部位の抗菌活性残  
23 留物は、最終投与 1 及び 2 日後でそれぞれ 0.677 及び 0.327 µg(力価)/kg であった。そ  
24 の後、最終投与 3 及び 4 日後の各 1/4 例にのみ 0.160 µg(力価) /kg 程度の残留がみられ、  
25 以降は、~~0.100 mg/kg~~100 µg/kg 未満であった。(参照 4;EMEA (2),21)

### 26 (3) 残留試験 (羊)

27 羊 にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (10 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、3、  
28 6、12 及び 15 日後に残留物の総抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界 :  
29 腎臓、筋肉及び脂肪 ; ~~0.200 mg/kg~~200 µg/kg、肝臓 ; ~~0.250 mg/kg~~250 µg/kg)。また、  
30 LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物を同時に分析した (定量限界 :  
31 ~~0.100 mg/kg~~100 µg/kg) 。

32 最終投与 1 日後には、抗菌活性残留物は 4 例中 2 又は 3 例の筋肉、肝臓及び腎臓にの  
33 みに認められた。平均濃度は、筋肉、肝臓及び腎臓で、それぞれ 0.420 (n=2)、1.218 (n=3)  
34 及び 0.767 (n=3) µg(力価)/kg であった。それ以降、抗菌活性残留物は認められなかつ  
35 たら。注射部位には最終投与 1、3、6、9、12 及び 15 日後に、それぞれ 17.396、1.996、  
36 0.707、0.759、0.470 及び 0.368 µg/kg の抗菌活性残留物が存在した。

1 最終投与 1 日後の、筋肉、肝臓及び腎臓中のエリスロマイシン A の平均濃度は、それ  
2 ぞれ ~~0.272~~ (n=3)、~~0.405~~ (n=4) 及び ~~0.589~~ (n=3) ~~mg/kg~~ であった。それ以降、筋肉、肝  
3 臓及び腎臓中のエリスロマイシン A 濃度は定量限界未満であった。注射部位には最終投  
4 与 1、3 及び 6 日後に、それぞれ ~~12.364~~ (n=4)、~~2.567~~ (n=4) 及び ~~0.460~~ (n=1) ~~mg/kg~~  
5 のエリスロマイシン A が存在し、それ以降は定量限界未満となった。

6 N-脱メチルエリスロマイシン A は、注射部位を除き全ての組織中で検出限界未満であ  
7 った。注射部位の代謝物は投与 1 及び 6 日後の 3 例にのみ認められ、その濃度は ~~0.200-~~  
8 ~~mg/kg~~ ~~200 µg/kg~~ 未満であった。

9 両分析方法で十分な濃度が測定された場合、エリスロマイシン A が主要な抗菌活性残  
10 留物であり、筋肉、肝臓及び腎臓中の総抗菌活性残留物の、それぞれ 88、50 及び 76 %  
11 を占めていた。脂肪については、抗菌活性残留物もエリスロマイシン A も定量するこ  
12 とができなかったため、数値は得られなかった。(参照 4:EMEA (2),24)

#### 13 14 (4) 残留試験 (鶏)

##### 15 ① 3 日間飲水投与試験

16 鶏 (ブロイラー、6 羽/群) にエリスロマイシンを 3 日間飲水投与 (20 mg/kg 体重/日)  
17 し、残留物中の総抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 全ての組織 ~~0.100~~  
18 ~~mg/kg~~ ~~100 µg/kg~~)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物を同時  
19 に分析した (定量限界: 全ての組織 ~~0.100 mg/kg~~ ~~100 µg/kg~~)。

20 組織中の残留物濃度は、全時点において LC-MS/MS 及びバイオアッセイとも検出限  
21 界未満であった。エリスロマイシン A の検出限界は、筋肉、腎臓、脂肪付き皮膚脂肪/皮  
22 膚 及び肝臓で、それぞれ ~~0.003~~、~~0.025~~、~~0.005~~ 及び ~~0.030 mg/kg~~ ~~µg/kg~~、N-脱メチルエリ  
23 スロマイシン A は、それぞれ ~~0.005~~、~~0.025~~、~~0.024~~ 及び ~~0.048 mg/kg~~ ~~µg/kg~~ であった。  
24 (参照 4:EMEA (2),22)

##### 25 26 ② 3 又は 8 日間飲水投与試験

27 鶏 (ブロイラー、雌雄各 18 羽) にチオシアン酸エリスロマイシン (20 %粉末) を 3  
28 又は 8 日間飲水投与 (エリスロマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) し、組織 (肝臓、筋  
29 肉、腎臓及び脂肪/皮膚) 中のエリスロマイシン A 及びその代謝物である N-脱メチルエ  
30 リスロマイシン A を LC-MS/MS により測定した。

31 その結果、3 日間投与試験では、最終投与 1~3 日後に低濃度 (定量限界未満) の N-  
32 脱メチルエリスロマイシン A が肝臓 2 例に検出されたのみであった。エリスロマイシン  
33 A は検出されなかった。8 日間投与試験でも同様の結果が得られた。

34 これらのことから、投与期間にかかわらず、20 mg/kg 体重/日のエリスロマイシン投  
35 与では、肝臓を除く組織の残留濃度はいずれの時点においても定量限界未満であるこ  
36 とが示された (表 1)。(参照 2:FAO p9~10)



1 表1 鶏におけるエリスロマイシンの3日間飲水投与後の平均組織中N-脱メチルエリスロ  
2 マイシンA 残留濃度 (µg/kg)

組織	最終投与後経過時間 (日)		
	1	2	3
筋肉	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	<LOD	0.282*	0.163*
腎臓	<LOD	<LOD	<LOD
皮膚/脂肪脂肪/皮膚	<LOQ	<LOD	<LOD

3 \* : 1例のみ

4 LOQ (定量限界) : 全ての組織 ; 0.100 mg/kg

5 LOD (検出限界) : 腎臓 ; 0.025、肝臓 ; 0.030、筋肉 ; 0.003 及び皮膚/脂肪脂肪/皮膚 ; 0.005 µg/kg

6

### 7 ③ 5日間飲水投与試験

8 鶏 (ブロイラー、雌雄各 18羽) にチオシアン酸エリスロマイシン (5.5%粉末) を5  
9 日間飲水投与 (50 mg/kg 体重/日 : 通常の 2.5 倍用量) し、組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び  
10 脂肪/皮膚) 中のエリスロマイシン A を LC-MS/MS により測定した。

11 最終投与 6 時間後には、全組織でエリスロマイシン A が測定可能であったが、最終投  
12 与 24 時間後には肝臓のみで測定され、他の組織中濃度は定量限界又は検出限界未満であ  
13 った (表 2)。(参照 2;FAO p10)

14

15 表2 鶏におけるエリスロマイシンの5日間飲水投与後の組織中エリスロマイシンA 残留  
16 濃度 (µg/kg)

組織	最終投与後経過時間 (時間)		
	6	10	24
筋肉	0.133 ± 0.016	<LOQ	<LOD
肝臓	3.220 ± 2.080	1.760 ± 2.840	0.631 ± 0.393
腎臓	0.308 ± 0.170	0.185 ± 0.079	<LOD
皮膚/脂肪脂肪/皮膚	0.131 ± 0.035	<LOQ	<LOQ

17 LOQ : 全ての組織 ; 0.100 µg/kg

18 LOD : 腎臓 ; 0.025、肝臓 ; 0.030、筋肉 ; 0.003 及び皮膚/脂肪脂肪/皮膚 ; 0.005 µg/kg

19

### 20 ④ 3日間飲水投与試験 (鶏卵①)

21 産卵鶏 (25羽) にエリスロマイシンを 3 日間飲水投与 (20 mg/kg 体重/日) し、投与  
22 期間中から最終投与 10 日後まで毎日採卵し、残留物中の抗菌活性をバイオアッセイによ  
23 り測定した (定量限界 : 0.100 mg/kg 100 µg/kg)。また、LC-MS/MS によりエリスロマ  
24 イシン A 及びその代謝物が同時に分析された (定量限界 : 0.050 mg/kg 50 µg/kg)。

25 投与期間中、平均抗菌活性は 0.158 (n=4)~0.198 (n=14)-µg(力価)/kg であった。最  
26 終投与 1 日後の 0.221 (n=15) µg(力価)/kg から最終投与 3 日後には 0.118 (n=3)-µg(力  
27 価)/kg に低下した。それ以降、抗菌活性残留物は定量限界未満となった。エリスロマ  
28 イシン A は最終投与 1 及び 2 日後、それぞれ 25 及び 12.5 %の卵のみに認められ、その濃

度は、 $0.050\sim 0.078\text{ }\mu\text{g/kg}$ であった。それ以降は定量限界未満であった。N-脱メチル  
 エリスロマイシン A は、1例にのみ測定された。両分析方法で十分な濃度が測定された  
 場合、エリスロマイシン A は卵中の抗菌活性残留物の約 25 %であった。(参照 4:EMEA  
 (2),23)

#### ⑤ 3日間飲水投与試験 (鶏卵②)

産卵鶏 (40羽) にチオシアン酸エリスロマイシンを7日間飲水投与 (25 mg/kg 体重/  
 日) した残留試験において、投与開始3~7日後の卵中のエリスロマイシン濃度は0.07  
 ~0.17 mg/L となり、最終投与1~4日後には0.06~0.16 mg/L となった。最終投与6日  
 後で検出限界 (0.06 mg/L) 未満に減少した。(参照 3:FAS2.1.1 P36)

#### ⑥ 7日間飲水投与試験 (鶏卵)

産卵鶏 (12羽) にチオシアン酸エリスロマイシンを7日間飲水投与 (20 mg/kg 体重/  
 日) した残留試験において、最終投与1日後のみ卵中残留が定量可能であった ( $0.059\text{ }\mu\text{g/kg}$ )。その後、残留濃度は定量限界 ( $0.050\text{ }\mu\text{g/kg}$ ) 未満となり、最終投与9日後  
 には検出限界 ( $0.0009\text{ }\mu\text{g/kg}$ ) 未満となった。(参照 2:FAO p12)

#### (5) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥 (34羽) にチオシアン酸エリスロマイシン (20%粉末) を3日間飲水投与 (20  
 mg/kg 体重/日) し、鶏の残留試験と同様 LC-MS/MS により組織 (筋肉、肝臓、腎臓及  
 び皮膚/脂肪) 中残留を測定した。

最終投与1日後には、肝臓の2例並びに筋肉、腎臓及び皮膚/脂肪/脂肪/皮膚の各1例  
 に残留が認められたのみであった。最終投与2日後には全組織中残留は定量限界又は検  
 出限界未満となった (表3)。(参照 2:FAO p12~13)

表3 七面鳥におけるエリスロマイシンの3日間飲水投与後の組織中エリスロマイシン A  
 残留濃度 ( $\mu\text{g/kg}$ )

組織	最終投与後経過時間 (日)	
	1	2、3、4 及び 6
筋肉	$0.266^*$	<LOQ
肝臓	$0.166\pm 0.063_6$	<LOQ
腎臓	$0.424^*$	<LOD
皮膚/脂肪	$0.318^*$	<LOQ

\* : 1例のみ

LOQ : 全組織 ;  $0.100\text{ }\mu\text{g/kg}$

LOD : 腎臓、肝臓及び筋肉 ;  $0.003\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、皮膚/脂肪 ;  $0.004\text{ }\mu\text{g/kg}$

### 1 (6) 残留試験 (魚)

2 はまちにエリスロマイシン製剤を 10 日間混餌投与 (50 mg/kg 体重/日) し、血液、肝  
3 臓、腎臓、脾臓、筋肉及び胆汁中の残留について調べた。エリスロマイシンは速やかに  
4 吸収され、腎臓における 10.53mg/kg が最高値で、いずれの部位も投与後 1 又は 3 時間  
5 で最高値に達し、その後は一次式に従って消失した。T<sub>1/2</sub>は血液>筋肉>肝臓>脾臓>腎  
6 臓腎臓>脾臓>肝臓>筋肉>血液の順に長く、腎臓では 14.8 時間であった。消失速度の  
7 遅い腎臓及び脾臓では、血液、肝臓及び筋肉よりも比較的長時間残留がみられたが、最  
8 終投与 6 日後には全て定量限界未満になった。

9  
10 はまちにエリスロマイシン製剤を 10 日間混餌投与 (50 及び 100 mg/kg 体重/日) した。  
11 50 mg/kg 体重/日投与群では、上記試験と同様速やかに吸収され、各組織に分布し、最高  
12 濃度に達した後は一次式に従って消失した。T<sub>1/2</sub>は脾臓及び腎臓で長く、15.63 及び 15.89  
13 時間であった。いずれの組織においても最終投与 7 日後には定量限界未満となった。胆  
14 汁中濃度は他の組織に比べて高濃度であり、最終投与 3 時間後に C<sub>max</sub> (166.21 µg/g : 肝  
15 臓の約 10 倍) に達し、最終投与 6 日後には定量限界未満となった。

16 100 mg/kg 体重/日投与群では、各組織の C<sub>max</sub> は 50 mg/kg 体重/日投与群の 2~4 倍高  
17 かったが、最高濃度後の消失は一次式に従い、50 mg/kg 体重/日投与群と同様の推移であ  
18 った。脾臓及び腎臓の T<sub>1/2</sub> は、35.41 及び 33.0 時間であり、最終投与 14 日後に定量限界  
19 未満になった。胆汁中濃度は最終投与 12 日後に定量限界未満になった。

20 (上記 2 試験の定量限界: 血液 0.03~0.04、肝臓 0.05~0.07、腎臓 0.07~0.09、脾臓 0.06  
21 ~0.09、筋肉 0.03~0.06 及び胆汁 0.04~0.05 mg/kg(L)) (参照 5:薬事資料 P39~42)

### 22 23 3. 遺伝毒性試験

24 ステアリン酸エリスロマイシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 試験の結果を表 4 に  
25 示した。

26 27 表 4 *in vitro* 試験

被験物質	試験	対象	用量	結果
ステアリン酸エリスロマイシン	復帰突然変異試験 (Ames 試験)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	0.3~100 µg/plate (±S9)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	5~500 µg/mL (±S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	16~500 µg/ml (±S9)	陰性
	前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	6.25~1,000 µg/mL (±S9)	陰性 <sup>1)</sup>

28 1)沈殿を生じる用量又はそれよりわずかに低い用量である 80、100、125、140 及び 150 µg/mL (-S9) に  
29 おいて一部不明瞭な陽性結果がみ見られた。これらは沈殿を生じる用量又はそれよりわずかに低い用量に  
30 おいて、変異の出現割合が対照の 1.6 倍に増加した。  
31

1 ステアリン酸エリスロマイシンは、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験、チャイ  
 2 ニーズハムスター細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験においては、  
 3 いずれも陰性であった。また、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験においては、  
 4 S9非存在下で不明瞭な陽性コントロールに対して1.6倍程度の変異原性の増加を示した  
 5 が、変異の出現割合の増加は、沈殿を生じる用量又はそれよりわずかに低い用量付近で  
 6 み見られており、用量相関性がみ見られなかったこと及びS9存在下では陰性であったこと  
 7 ことから、ステアリン酸エリスロマイシンは変異原性を持たないものと結論した。

8 以上のことから、エリスロ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  
 9 考えられた。(参照 3:FAS2.2.4)

#### 11 4. 急性毒性試験

12 各種実験動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ及びビヌ）を用いた  
 13 エリスロマイシン及び各種塩の急性毒性試験の結果を表5に示した。いずれの経口LD<sub>50</sub>  
 14 も>2,000 mg/kg 体重であった。(参照 3:FAS2.2.1)

16 表5 各種エリスロマイシンの経口LD<sub>50</sub>

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
エリスロマイシン <sup>1)</sup>	マウス	3,112
	ラット	>3,000 又は 9,272
	ハムスター	3,018
塩酸エリスロマイシン <sup>2)</sup>	マウス	2,927*
	ラット	>2,000*
エリスロマイシンエステル <sup>3)</sup>	マウス	>6,450
	ラット	>6,450
プロピオン酸エリスロマイシン <sup>3)</sup>	マウス	2,850
	ラット	>5,000

17 \* : 単位) エリスロマイシンとしてのLD<sub>50</sub> 1)1952、2)1955、3)1959

#### 18 5. 亜急性毒性試験

##### 19 (1) 14日間亜急性毒性試験（マウス）

20 マウス（B6C3F1系、8～9週齢、雌雄各5匹/群）を用いたステアリン酸エリスロマ  
 21 イシンの14日間混餌投与（0、3,125、6,250、12,500、25,000及び50,000 ppm : 0、580、  
 22 1,160、2,300、2,800及び5,000 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が行われ、摂餌  
 23 量、体重、臨床症状及び病理組織学的検査について検討された。

24 5,000 mg/kg 体重/日群の雌2例が試験終了前に死亡した。

25 全投与群で体重増加はみられなかった。

26 摂餌量は、2,800 mg/kg 体重/日以上投与群で、対照群と比較して顕著に少なかった。

27 臨床症状では、1,160mg/kg 体重/日以上投与群において、嗜眠及び被毛粗剛がみられ  
 28 た。角膜の水化（hydration of the cornea）が1,160、2,300及び2,800 mg/kg 体重/日群  
 29 でみられた。病理組織学的検査では、5,000 mg/kg 体重/日群で主としてエリスロマイシ

1      ンによる腸内細菌の死滅によって引き起こされた空腸及び盲腸の充血並びに脾臓又は腸  
2      からの出血がみられた。

3      以上より、本試験における NOAEL は、580 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照  
4      3;FAS2.2.2 p39,1979)

#### 6      (2) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

7      マウス (B6C3F1 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたステアリン酸エリスロマイシンの 13  
8      週間混餌投与 (0、1,250、2,500、5,000、10,000 及び 20,000 ppm : 0、150、300、600、  
9      1,300 及び 2,600 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われ、臨床症状、体重、摂  
10     餌量、病理組織学的検査及び血液学的検査について検討された。

11     試験期間中、死亡例はなかった。

12     試験終了時の平均体重は、1,300 及び 2,600 mg/kg 体重/日群において、対照群と比較  
13     して、雄ではそれぞれ 15 及び 19 %、雌ではそれぞれ 5 及び 14 %少なかった。

14     摂餌量は、全投与群で対照群と同様であった。

15     また、臨床症状、血液学的検査及び病理組織学的検査に、投与に關与する影響はみら  
16     れなかった。

17     以上より、本試験における NOAEL は、600 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照  
18     3;FAS2.2.2 p40,1980)

#### 20     (3) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)

21     ラット (F344/N 系、8~9 週齢、雌雄各 5 匹/群) を用いたステアリン酸エリスロマイ  
22     シンの 14 日間混餌投与 (0、3,125、6,259、12,500、25,000 及び 50,000 ppm : 0、360、  
23     720、1,160、1,400 及び 2,250 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われ、摂餌量、  
24     体重、臨床症状及び病理組織学的検査について検討された。

25     試験期間中、死亡例はなかった。

26     摂餌量は、1,400 mg/kg 体重/日以上投与群で明らかに減少した。

27     試験終了時の平均体重は、1,160、1,400 及び 2,250 mg/kg 体重/日群において、対照  
28     群と比較して、雄ではそれぞれ、10、30 及び 36 %、雌ではそれぞれ 10、12 及び 32 %  
29     少なかった。

30     臨床症状では、2,250 mg/kg 体重/日群で嗜眠及び被毛粗剛がみられた。1,400 mg/kg  
31     体重/日群の雄 2 例で腸の充血がみられた。

32     以上より、本試験における NOAEL は、720 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照  
33     3;FAS2.2.2 p40,1979)

#### 35     (4) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット)

36     ラット (Wistar 系、雄 90 匹) を用いたエリスロマイシン、PELS 及びラクトビオン  
37     酸エリスロマイシンの 6 週間経口投与 (エリスロマイシンとして 800 mg/kg 体重/日) に  
38     よる亜急性毒性試験が行われた。

39     体重は、対照群と比較して PELS 投与群で、有意な増加抑制がみられた。



1 死亡率は対照群よりも投与群で有意に高かった（エリスロマイシン投与群：50%、  
2 PELS 及びラクトビオン酸エリスロマイシン投与群：いずれも 34%、対照群：17%）が、  
3 死因は組織学的及び組織化学的検査で解明できなかった。

4 生存例では、腎臓及び副腎の病理学的検査、並びに ALT において明らかな投与の影  
5 響はみられなかった。しかしながら、ラクトビオン酸エリスロマイシン投与群では ALP  
6 が増加し、ラクトビオン酸エリスロマイシン及び PELS 投与群では、初期の肝内胆汁う  
7 っ滞がみられた。PELS 投与群では、顕著な毛嚢の萎縮がみられた。（参照 3:FAS2.2.2  
8 p40,1967）  
9

#### 10 (5) 13 週間亜急性毒性試験（ラット①）

11 ラット（系統不明、雌 5 匹/群）を用いたエリスロマイシンの 13 週間混餌投与（0、  
12 500、1,000 及び 2,000 ppm：0、90、180 及び 360 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試  
13 験が行われた。

14 体重及び血液学的検査では、投与の影響はみられなかった。

15 90 mg/kg 体重/日群の 1 例が試験開始 64 日後に、対照群の 1 例が試験開始 30 日後に  
16 死亡した。他はすべて試験期間中生存し、剖検及び病理組織学的検査において影響はみ  
17 られなかった。

18 本試験における NOAEL は、最高用量である 360 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照  
19 3:FAS2.2.2 p41,1952）  
20

#### 21 (6) 13 週間亜急性毒性試験（ラット②）

22 ラット（F344/N 系、雌雄各 10 匹/投与群）を用いたステアリン酸エリスロマイシンの  
23 13 週間混餌投与（0、1,250、2,500、5,000、10,000 及び 20,000 ppm：0、60、120、240、  
24 480 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が行われ、体重、摂餌量、臨床症  
25 状及び病理学的検査について検討された。

26 試験期間中、死亡例はみられなかった。

27 試験終了時の平均体重は、対照群に比較して 1,000 mg/kg 体重/日群の雌雄でそれぞれ  
28 7 及び 12%少なかった。

29 摂餌量は、1,000 mg/kg 体重/日群の雄を除き、対照群及び投与群ともに同様であった。

30 臨床症状では、60 mg/kg 体重/日群を除き、全投与群で嗜眠を示した。480 mg/kg 体  
31 重/日以上投与群の雄には被毛粗剛がみられた。

32 病理学的検査では、多核性合胞体（multinucleated syncytial）肝細胞が 1,000 mg/kg  
33 体重/日群の雄の全例にみられた。

34 本試験における NOAEL は、60 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 3:FAS2.2.2 p41,1980）  
35

#### 36 (7) 3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット①）

37 ラット（系統不明、12 匹/群）を用いたエリスロマイシンエステルートの 3 ヶ月間経  
38 口投与（0、50、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が行われた。

1 100 mg/kg 体重/日以上投与群において摂餌量の低下（おそらく嗜好性の欠落によるが  
2 悪いと思われる）により発育遅延が発生した。しかし、エリスロマイシンに起因する内  
3 臓の変化はみられなかった。（参照 3;FAS2.2.2 p40~41,1959）

#### 4 5 (8) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット②）

6 ラット（系統不明）を用いたエリスロマイシン製剤の3ヶ月間混餌投与（500、1,000、  
7 及び2,000ppm）による亜急性毒性試験が行われた。

8 いずれの投与群においても心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、胃、腸管、腎臓、胸腺、甲  
9 状腺及び副腎の剖検所見、病理組織学的所見に異常は認められず、体重の増加、血液  
10 及び尿検査所見にも異常は認められなかった。（参照 5:薬事資料 P12）

#### 11 12 (9) 31日間亜急性毒性試験（ウサギ）

13 ウサギを用いたエリスロマイシン（塩は不明）の31日間経口投与（100及び200 mg/kg  
14 体重/日）による亜急性毒性試験において、投与に起因する影響は認められなかった。（参  
15 照 4;EMEA(2)-8）

#### 16 17 (10) 10週間亜急性毒性試験（イヌ）

18 イヌ（ビーグル種、2匹/群）を用いたエリスロマイシンエステルートの10週間経口  
19 投与（0、50、100及び220 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル投与）による亜急性毒性  
20 試験が行われた。

21 試験期間を通じて体重に変化はみられなかった。

22 いずれの被験動物にも明らかな投与の影響はみられなかった。

23 試験終了後、主要臓器の剖検及び病理組織学的検査で異常はみられなかった。

24 本試験におけるNOAELは、最高用量である220 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照  
25 3;FAS2.2.2 p42,1959）

#### 26 27 (11) 13週間亜急性毒性試験（イヌ）

28 イヌ（雑種、雌5匹/群）を用いたエリスロマイシンの13週間経口投与（エリスロマ  
29 イシンとして0、50、75及び100 mg/kg 体重/日、カプセル投与）による亜急性毒性試  
30 験が行われた。最終投与後、被験動物11匹（3匹/投与群及び2匹/対照群）を剖検に供  
31 した。

32 試験期間中、死亡例はみられなかった。

33 病理学的検査では、内臓に投与に起因する変化はみられなかった。また、血液及び尿  
34 検査結果並びに骨髄における骨髄系、赤血球系及びリンパ球系細胞数は対照群と同様で  
35 あった。

36 本試験におけるNOAELは、最高用量である100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照  
37 3;FAS2.2.2 P42,1952）

38

1 (12) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ①)

2 イヌを用いたグルコヘプトン酸エリスロマイシンの3ヶ月間経口投与 (エリスロマイ  
3 シンとして 50~100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われ、投与による影響は  
4 報告されていない。(参照 4; EMEA (2)-8)

6 (13) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ②)

7 イヌを用いたエリスロマイシン製剤の3ヶ月間経口投与 (50、75、100 mg/kg 体重/  
8 日) による亜急性毒性試験において、心臓、肺、肝臓、脾臓、胃、膵臓、腸管、腎臓及  
9 び副腎の剖検所見並びに病理組織学的所見に異常は認められず、骨髄像及び血液性状に  
10 も異常は認められなかった。(参照 5; 薬事資料 P12)

12 (14) 64日間亜急性毒性試験 (サル)

13 サル (アカゲザル、3匹) を用いた胃挿管によるエリスロマイシンの64日間強制経口  
14 投与 (75 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われた。血液検査、尿検査及び血液  
15 骨髄 (blood marrow) 検査においてエリスロマイシンはいかなる毒性影響も示さなかつ  
16 た。骨髄の白血球百分率に有意差はみられなかった。(参照 3; FAS2.2.2 p43)

18 6. 慢性毒性及び発がん性試験

19 (1) 68週間慢性毒性試験 (ラット)

20 ラット (SD系、雌雄各50匹/群、雌雄各50匹/対照群) を用いたチオシアン酸エリス  
21 ロマイシンの68週間混餌投与 (0、0.12、1.2 及び 12 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試  
22 験が行われた。

23 いずれの投与群でも、体重、摂餌量、死亡率、腫瘍発生率、血液学的検査、尿検査及  
24 び病理組織学的検査において投与に起因する異常はみられなかった。12 mg/kg 体重/日群  
25 で、甲状腺の微小な軽度な濾胞過形成が3/10例にみられたが、限定的な数の動物を用い  
26 た試験のため被験物質の投与と濾胞過形成の関連性については明確ではなかった。

27 本試験におけるNOAELは最高用量である12 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照  
28 3; FAS2.2.2 p41,1965)

30 (2) 2年間慢性毒性/発がん性試験 (マウス)

31 マウス (B6C3F1系、雌雄各50匹/群) を用いたエリスロマイシン (塩未記載) の2  
32 年間混餌投与 (0、2,500 及び 5,000 ppm : 雄0、270 及び 545 mg/kg 体重/日、雌0、250  
33 及び 500 mg/kg 体重/日) による慢性毒性/発がん性試験が行われた。

34 試験期間中、体重及び摂餌量は対照群と同様であった。

35 死亡及び臨床症状に被験物質投与との関連性はみられなかった。

36 剖検及び病理組織学的検査では、腺胃の炎症の発生率が投与群の雄で増加した (0、  
37 270 及び 545 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 1/49、4/50 及び 6/50 例)。また、膀胱のリンパ  
38 過形成 (lymphoid hyperplasia) の発生率が投与群の雌で増加した (0、250 及び 500mg/kg  
39 体重/日群でそれぞれ 1/50、9/47 及び 7/48 例) が、用量依存性はなかった。



1 以上より、本試験における NOAEL は設定できなかつた。発がん性は認められなかつ  
2 た。(参照 3;FAS2.2.3 p43,1982)

### 3 4 (3) 2年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット)

5 ラット (F344/N 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたステアリン酸エリスロマイシンの 2  
6 年間混餌投与 (0、5,000 及び 10,000 ppm : 雄 0、180 及び 370 mg/kg 体重/日、雌 0、  
7 210 及び 435 mg/kg 体重/日) による慢性毒性/発がん性試験が行われた。

8 体重は、370 mg/kg 体重/日群の雄で試験期間を通して対照群より 6%少なかった。435  
9 mg/kg 体重/日群の雌では投与開始 35 週から試験終了まで対照群よりも 5~10%少なか  
10 った。

11 摂餌量は両投与群及び対照群で同様であった。

12 死亡及び臨床症状に投与の関連性はみられなかつた。

13 病理組織学的検査では、投与群の雌に口腔扁平上皮乳頭腫のわずかな発生がみられた  
14 (0、210 及び 435 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 1/50、2/50 及び 3/50 例)。口腔腫瘍は雌  
15 で一般的にはみられないが、投与群の発生率に有意差は認められず、投与の関連性はな  
16 いと考えられた。

17 副腎の褐色細胞腫が雌で増加傾向を示した (0、210 及び 435 mg/kg 体重/日群でそれ  
18 ぞれ 1/50、4/49 及び 6/50 例) が、この発生率の増加は、正常範囲内であった。精巣の間  
19 細胞腫が 370 mg/kg 体重/日群の雄で対照群より多く発生した (0 及び 370 mg/kg 体重/  
20 日群でそれぞれ 435 mg/kg 体重/日及び対照群でそれぞれ 32/50 及び 43/50 及び 22/50 例)  
21 が、この腫瘍は通常でも発生すること及び背景データの範囲内の発生であることから、  
22 生物学的に重要な意義はないと考えられた。

23 肝肉芽腫の発生増加が投与群でみられた (雄 0、180 及び 370 mg/kg 体重/日群でそれ  
24 ぞれ 1/50、1/50 及び 10/50 例、雌 0、210 及び 435 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 18/50、  
25 27/50 及び 43/50 例)。投与群で観察される肉芽腫は一般的に対照群のものよりも大きく、  
26 幾重にもリンパ球に取り囲まれたマクロファージの巣状集合体 (focal aggregates) で構  
27 成されていた。脾臓の肉芽腫性の炎症又は肉芽腫が 435 mg/kg 体重/日群の雌でみられた  
28 (0、210 及び 435 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 0/48、1/49 及び 3/50 例)。骨髄の細網細  
29 胞過形成の発生増加が投与群の雌でみられた (0、210 及び 435 mg/kg 体重/日群でそれ  
30 ぞれ 10/50、14/50 及び 25/50 例)。

31 このような肉芽腫の発生メカニズムは、エリスロマイシンが定着障壁<sup>2</sup>を崩壊させること  
32 により、腸から細菌及び細菌産物が吸収されることによるものと考えられている。エ  
33 リスロマイシンの潜在的な免疫調節効果 (白血球遊走亢進) により肉芽腫が悪化するこ  
34 ともある。エストロゲンはいくつかの免疫抑制を生じさせることが知られており、それ  
35 が観察された影響の性差の原因であると考えられた。

---

<sup>2</sup> 定着障壁とは、結腸において、外来微生物の定着及び内因性の潜在性病原菌の過剰増殖を制限する正常腸内細菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内細菌叢をかく乱することにより、この障壁を崩壊させ、ヒトの健康に影響することが知られている。

1 以上より、本試験において NOAEL は設定されず、肝肉芽腫及び骨髄の細網細胞過形  
2 成の発生増加により非腫瘍性影響に対する LOAEL は 210 mg/kg 体重/日と考えられた。  
3 発がん性は認められなかった。(参照 3;FAS2.2.3 p43~44,1982)

#### 4 5 (4) 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (マウス及びラット)

6 エチルコハク酸エリスロマイシン (ラット) 又はステアリン酸エリスロマイシンの 2  
7 年間混餌投与 (0、2,500、5,000 及び 10,000 ppm : ラット (0、125、250 及び 500 mg/kg  
8 体重/日)、マウス (0、350、700 及び 1,400 mg/kg 体重/日)) 試験において発がん性は  
9 認められなかった。(参照 4; EMEA (2),12)

#### 10 11 (5) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

12 イヌ (雑種、2 匹/投与群、1 匹/対照群) を用いたエリスロマイシンの 1 年間経口投与  
13 による慢性毒性試験が行われた。最初の 3 ヶ月間は 0、50、75 及び 100 mg/kg 体重/日  
14 を、その後 9 ヶ月間は 100 mg/kg 体重/日の被験物質を投与した。体重、血液学的検査、  
15 血液生化学的検査及び尿検査について検討され、最終投与後に剖検及び病理組織学的検  
16 査が実施された。

17 剖検及び病理組織学的検査では、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胃、腸、胸腺、膵臓、  
18 甲状腺及び副腎に異常はみられなかった。

19 骨髄検査では、骨髄系、赤血球系及びリンパ系細胞数は対照群と同様であった。(参照  
20 3;FAS2.2.2 p42,1955)

#### 21 22 (6) 12 ヶ月間慢性毒性試験 (イヌ)

23 イヌを用いたグルコヘプトン酸エリスロマイシンの 12 ヶ月間経口投与 (エリスロマイ  
24 シンとして 50 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が行われ、投与による影響は報告さ  
25 れていない。(参照 4;EMEA (2-8))

### 26 27 7. 生殖発生毒性試験

#### 28 (1) ~~多~~世代生殖発生毒性試験 (ラット)

29 ラット (系統不明、21 匹/群) を用いてチオシアン酸エリスロマイシンの交配前 100  
30 日間の混餌投与 (0 及び 21 ppm : 0 及び 1.05 mg/kg 体重/日) による ~~多~~世代生殖発生  
31 毒性試験が行われた。F<sub>0</sub>雌を 3 回交配させ、雌の児動物について 3 世代交配を続けた (F<sub>1</sub>、  
32 F<sub>2</sub> 及び F<sub>3</sub>)。平均受胎率及び胎児毒性には、投与群と対照群との間に有意な差は認めら  
33 れなかった。催奇形性は認められなかった。(参照 3; FAS2.2.5 p45)

#### 34 35 (2) 生殖~~発生~~毒性試験 (ラット)

36 ラット (系統不明、雌雄) にエリスロマイシンを交配前、交配期間、妊娠中及び連続  
37 2 世代にわたる児の離乳までを通じて経口投与 (~125 mg/kg 体重/日) した結果、催奇  
38 形性及び生殖障害は発現しなかった。

39 本試験における NOAEL は、最高用量である 125 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照  
40 3;FAS2.2.5 p45~46,1991)

1  
2 (3) 発生毒性試験 (マウス)

3 マウス (ddY 系) の妊娠 8~13 日にエリスロマイシンを経口投与 (2,000 mg/kg 体重  
4 /日) した。

5 その結果、妊娠 19 日の母体体重及び~~出産時の~~胎児体重が減少したが、外表、内臓及  
6 び骨格異常はみられなかった。(参照資料を確認しましたが、妊娠 19 日 (妊娠末期) を  
7 出産時期 (at delivery) と記載したと推察します。催奇形性試験ですから、Fetus body  
8 weight を生かして胎児体重と修正しました。)

9 本試験における NOAEL は、唯一の用量である 2,000 mg/kg 体重/日と考えられた。(参  
10 照 3;FAS2.2.5 p46~47,1972)

11  
12 (4) ~~in vitro 生殖毒性精子試験 (精子への影響)~~

13 ヒトの精子では、羊、牛、ウサギ及び馬と同様、高用量のエリスロマイシンに短時間  
14 暴露された場合、運動~~性~~障害及び殺精子影響が誘発された。1,000 IU のエリスロマイシ  
15 ンは牛の凍結精子の運動性を阻害した。

16  
17 ヒトの精子の運動特性、生存能力及び先体反応に対するエリスロマイシンの影響につ  
18 いて調べられた。24 時間培養の精子では、0.1 mg/mL より高濃度のエリスロマイシンに  
19 より、精子の運動性、平均経路速度、直線速度及び曲線速度が亢進した。平均外側頭移  
20 動及び生存能力は、1 mg/mL の添加で有意に減じたが、精子の先体反応には影響はみら  
21 れなかった。(参照 3;FAS2.2.5p46,1976)

22  
23 (参考) ~~生殖発生毒性受胎能試験 (ラット) (子宮内投与試験のため参考にしました)~~

24 ラット (SD 系、雌 24 匹/群) にラクトビオン酸エリスロマイシンを単回子宮内投与 (0、  
25 70 及び 280 mg/kg 体重、~~経子宮頸管内~~投与) し、20 匹/群は交配させ、残り 4 匹/群は投  
26 与 21 日後に剖検した。交配動物については、交配 14 日後、~~卵巢~~黄体数並びに着床数及  
27 び胚の総数を調べた。非交配動物では、子宮の線維化及び内腔閉鎖について調査した。  
28 ラクトビオン酸エリスロマイシンの投与により黄体数には変化がなかったが、用量依存  
29 的な受胎率及び着床数の減少 (着床前死亡の増加) がみられた。エリスロマイシン投与  
30 動物では、投与 21~35 日後に子宮の線維化及び内腔閉鎖の範囲及び重篤度が増大した。  
31 (参照 3;FAS2.2.5 p46,2000)

32  
33 8. 免疫反応試験 (マウス)

34 マウス (ddY 系) にエリスロマイシンを 7 日間腹腔内、静脈内、皮下及び経口投与 (250  
35 mg/kg 体重/日) した結果、大量の胸腺細胞活性化因子並びにインターロイキン 1 及び 6  
36 が生成された。これはエリスロマイシンが免疫賦活性を持つことを示唆している。(参照  
37 3;FAS2.2.6 p47,1992)

38  
39 9. 微生物学的影響に関する試験

1 (1) 臨床分離菌に対するMIC① (ヒト由来)

2 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の  
3 調査」(平成18年9月～平成19年3月)において、ヒト臨床分離株に対するエリスロマイ  
4 イシンの約 $5 \times 10^6$  CFU/spotにおけるMICが調べられている(表6)。(参照8)

6 表6 ヒト腸内細菌におけるエリスロマイシンのMIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)	
		エリスロマイシン	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	64	16~>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	2	0.25~>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	32	2~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06~4
<i>Eubacterium</i> sp.	20	≤0.06	≤0.06~2
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	0.5~>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	2	≤0.06~4
<i>Prevotella</i> sp.	20	2	0.12~8
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	0.25	0.12~0.5
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06~>128

7  
8 調査された菌種のうち、最も低いMIC<sub>50</sub>が報告されているのは *Bifidobacterium* sp.、  
9 *Eubacterium* sp.及び *Propionibacterium* sp.の≤0.06 μg/mLであった。MICcalc<sup>3</sup>は  
10 0.204 μg/mL (0.000204 mg/mL) と算出された。

12 (2) 臨床分離菌に対するMIC② (ヒト由来)

13 ヒト臨床分離嫌気性菌(492菌株)に対するエリスロマイシンの活性が調べられた(表  
14 7)。エリスロマイシンは *Eubacterium* sp.、*Bifidobacterium* sp.及び *Lactobacillus* sp.  
15 の大部分を0.5 μg/mL以下の濃度で阻害した。*Clostridium* sp.では、0.5及び1.0 μg/mL  
16 の濃度で菌株のそれぞれ64及び84%が感受性であった。また、*Bacteroides fragilis*及  
17 び他の *Bacteroides* sp.に対しては抗菌活性は弱かった。(参照3:FAS2.2.6 p48、49~50)

19 表7 ヒト臨床分離嫌気性菌に対するMIC

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)
----	----	------------------

<sup>3</sup> 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC<sub>50</sub>の90%信頼限界の下限值

		MIC <sub>50</sub>	範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	34	8.0	≦0.1~64.0
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	9	0.5	≦0.1~1.0
他の <i>Bacteroides</i> sp./ <i>Selenomonas</i> sp.	51	1.0	≦0.1~≧256
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	10	8.0	4.0~64.0
他の <i>Fusobacterium</i> sp.	4	4.0	2.0~32.0
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Gaffkya</i> sp.	42	2.0	0.5~≧256
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	13	≦0.1	≦0.1~2.0
嫌気性及び微好気性連鎖球菌	4	0.5	0.5
グラム陰性菌	19	2.0	0.5~16.0
<i>Eubacterium</i> sp.	9	0.5	≦0.1~0.5
<i>Arachnia propionica</i>	1	1.0	1.0
<i>Propionibacterium</i> sp.	8	≦0.1	≦0.1~1.0
<i>Bifidobacterium</i> sp.	5	≦0.1	≦0.1~0.5
<i>Lactobacillus</i> sp.	8	≦0.1	≦0.1~ <u>0.5</u> ≧ <u>256</u>
<i>Clostridium perfringens</i>	1	1.0	1.0
他の <i>Clostridium</i> sp.	7	0.5	≦0.1~1.0

1

2 (3) 臨床分離菌に対するMIC③ (ヒト由来)

3 健康なヒト (8名) の糞便由来の *Bifidobacterium* sp.及び *Lactobacillus* sp.の計 122  
4 菌株のエリスロマイシン感受性について調べた結果、ほとんどの菌株のMICは低値 (<  
5 1 µg/mL) を示したが、いくつかの菌株では高い耐性 (*Lactobacillus* sp. 及び  
6 *Bifidobacterium* sp.でそれぞれ >1,024 及び >128 µg/mL) を示した。(参照 3:FAS2.2.6  
7 p48)

8

9 (4) *Bifidobacterium* sp.のエリスロマイシン感受性

10 37 菌株の *Bifidobacterium* sp. (*B.bifidum*, *B.longum* 及び *B.infantis*) のエリスロ  
11 マイシンに対する感受性を調べた結果、大部分の *Bifidobacterium* sp.の MIC<sub>50</sub>は <0.19  
12 µg/mL であった。(参照 3:FAS2.2.6 p48)

13

14 代表的な *Bifidobacterium* sp.10 菌種の 18 菌株のエリスロマイシンに対する感受性が  
15 ディスク拡散法で調べられた結果、10<sup>8</sup> cells/mL の懸濁液において、15 µg のエリスロマ  
16 イシンは全被験細菌の成長を阻害した。より低い濃度については調べられていない。(参  
17 照 3:FAS2.2.6 p48)

18

19 (5) マウスを用いた試験

20 ヒトの糞便中細菌叢を接種されたノトバイオートマウスを用いて、腸内の定着抵抗性  
21 におけるエリスロマイシンの影響が調べられた。マウスは予め免疫不全症患者の潜在的



1 な病原体である 6 菌株を接種された。無投与のヒト (11 名) 由来の糞便試料を無投与の  
2 無菌マウス又はエリスロマイシン (10,000 ppm) 前投与無菌マウスに接種した。

3 糞便中腸内細菌叢の総細菌数はヒトドナー及びレシピエントマウスで有意な違いはな  
4 く、エリスロマイシンの投与による影響はなかった。レシピエントマウスにおける、エ  
5 リスロマイシンの接種菌株に対する拮抗作用 (microbial antagonism) を調べたところ、  
6 エリスロマイシンは腸内細菌を含む感受性菌株の抑制を引き起こした。しかし、エリス  
7 ロマイシンは優勢細菌叢を大きくは阻害しなかった。エリスロマイシンは *Candida*  
8 *albicans*、*Clostridium perfringens*、又はエリスロマイシン感受性 *Escherichia coli* の定  
9 着抵抗性を低下させなかった。しかし *Pseudomonas aeruginosa*、*Clostridium difficile*  
10 及びエリスロマイシン耐性 *E.coli* に対する定着抵抗性は低下させた。(参照 3;FAS2.2.6  
11 p47)

### 13 (6) ヒトの経口投与試験

14 健康なヒトボランティアにエリスロマイシン ~~が~~を 3 週間経口投与 (3 g/ヒト/日) ~~され~~  
15 した結果、最終投与 2 日後に糞便中腸内細菌数が減少した (<10<sup>2</sup> 腸内細菌/g)。糞便中  
16 の腸内細菌数は、投与中止後には投与前のレベルに回復した。(参照 3;FAS2.2.6 p47)

17  
18 ヒトボランティア (18 名) にエリスロマイシンを 5 日間経口投与 (1、2 及び 3 g/ヒ  
19 ト/日) した結果、17/18 名で糞便 1g 中の腸内細菌数が 1/1,000 に減少した。全投与群で  
20 同様の影響がみられたが、最終投与 4 日後には腸内細菌数は投与前のレベルに回復した。  
21 (参照 3;FAS2.2.6 p47)

## 23 10. ヒトにおける知見

### 24 (1) 免疫反応

25 エリスロマイシンの過敏反応はヒトでは稀である。発疹、痒痒、蕁麻疹及び血管性浮  
26 腫のような軽度の臨床徴候 はが投与された患者の 0.5 % 以下にしか起こらない未滿に認  
27 められたのみであった。(参照 3;FAS2.3.1 p48)

28  
29 エリスロマイシンに対するヒトの皮膚アレルギー反応は 報告されているが、その発生  
30 率は低いという報告がある。血清中に IgE 及び非 IgE エリスロマイシン抗体を持つ患者  
31 にステアリン酸エリスロマイシンを経口投与 (15 mg/kg 体重、錠剤) したところ、急性  
32 の呼吸反応を呈したが、この患者は血清中に IgE 及び非 IgE エリスロマイシン抗体を持  
33 っていたことから関与するタイプ 1 及び 3 のアレルギー反応 を示したの関与が示唆さ  
34 れた。(参照 3;FAS2.3.1 p48)

35  
36 ヒトにステアリン酸エリスロマイシンを 3 日間投与 (500 mg/ヒト/日、錠剤) した場  
37 合、ヒトの持続性異常多形核白血球における細胞移動が改善された。(参照 3;FAS2.3.1 p48)

38  
39 エリスロマイシンにより溶血性貧血が引き起こされ、患者の血清中には抗エリスロマ  
40 イシン IgM がみられた。(参照 3;FAS2.3.1 p48)

1  
2 例外的ではあるが、エリスロマイシンが肝臓損傷の原因となることがあるとされてい  
3 る。肝臓損傷はマクロライドの代謝産物が肝細胞を変化させておこる特殊なアレルギー  
4 反応によって引き起こされる。(参照 3;FAS2.3.1 p48)

## 5 6 (2) 胃腸への影響

7 ヒトでは、エリスロマイシンの経口投与の影響として最も一般的にみられるのが胃腸  
8 への影響であり、特に高用量投与時に、頻発性の腹痛、吐き気、嘔吐及び下痢が発現す  
9 る。2 g/ヒト/日以上の高用量投与により、胃腸の異常が5~30%の患者に引き起こされ  
10 る。これらの異常は最終投与24~48時間後に消失する。(参照 3;FAS2.3.2 p52)

## 11 12 (3) 肝毒性

13 肝毒性は主に成人で発現し、エリスロマイシンを1 g/ヒト/日の用量で10日間以上投  
14 与された患者や治療を繰り返した患者に最もよく発現する可能性がある。この肝毒性の  
15 半数は無症候性であるが、エリスロマイシンエステルを1 g/ヒト/日の用量で10~16  
16 日間以上にわたり投与された患者の12%に合併症が発症したと報告されている。(参照  
17 3;FAS2.3.3 p52)

18  
19 子供では、エリスロマイシンの投与(1.2 g/ヒト/日)でトランスアミナーゼの上昇が  
20 みられたが、0.6 g/ヒト/日の投与ではみられなかった。妊娠女性では、妊娠中3週間以上  
21 にわたりエリスロマイシンエステルを投与された14/97名にASTの増加がみられた。  
22 ASTは投与中止後に通常のレベルに戻った。(参照 3;FAS2.3.3 p52)

23  
24 可逆性の胆汁うっ滞性黄疸がエリスロマイシンの全ての形態(塩基、プロピオン酸塩、  
25 ステアリン酸塩、エチルコハク酸塩及びエステル)で発生するが、エリスロマイシ  
26 ンエステルでは胆汁うっ滞が生じる頻度がより高い。(参照 3;FAS2.3.3 p52)

## 27 28 (4) 聴神経障害

29 エリスロマイシンの高用量非経口投与により一過性の難聴がみられた。聴覚毒性反応  
30 はステアリン酸エリスロマイシン、プロピオン酸エリスロマイシン及びエチルコハク酸  
31 エリスロマイシンにおいてみられた。これらは投与中止数日後に回復し、高用量投与、  
32 又は腎不全の高齢の患者にはより高頻度に発生した。(参照 3;FAS2.3.4 p52)

## 33 34 (5) 生殖毒性

35 母親のエリスロマイシン使用と児の心臓欠陥リスクの関連性について調べられた。染  
36 色体異常と判明しているものを除く心臓血管異常の5,015例及び対照の小児57,730例が  
37 用いられた。

38 母親のエリスロマイシン使用と児の心臓血管異常との間に関連性が認められたが、こ  
39 れらの関連性については、おそらくある程度は、基礎疾患による交絡又は不十分な統計  
40 処理によるものであると考えられた。(参照 3;FAS2.3.5 p52~53)

1  
2 210,799組の親子を用いた生殖に係るコホート研究において、出生前の母親のエリス  
3 ロマイシン使用と児の肥厚性幽門狭窄との関連性が評価された。その結果、妊娠 32 週又  
4 は妊娠期間中のどの時点においてもエリスロマイシンの出生前投与と児の肥厚性幽門狭  
5 窄との間に関連性はなかった。(参照 3;FAS2.3.5 p53)

6  
7 妊娠中のヒトのエリスロマイシン経口投与に起因する催奇形性を評価する疫学調査が  
8 行われた。先天異常のある胎児又は新生児の母親 (22,865 名) のうち 113 名 (0.5 %)  
9 がエリスロマイシンを投与されていた。このケースコントロール研究では、妊娠 2~3  
10 ヶ月目におけるエリスロマイシンによる催奇形性は示されなかった。(参照 3;FAS2.3.5  
11 p53)

12  
13 妊娠初期にエリスロマイシンを摂取した女性と、その児を対象に、子供の心臓奇形の  
14 リスクについて調べられた。エリスロマイシン投与後の心臓血管の奇形及び幽門狭窄の  
15 リスクは妊娠初期にエリスロマイシンに暴露されることにより増加する。これらの奇形  
16 はエリスロマイシンが特異的な心臓のカリウムチャンネルを阻害することと関係すると  
17 考えられる。(参照 3;FAS2.3.5 p53)

### 18 19 III 食品健康影響評価

#### 20 1. 国際機関における評価

##### 21 (1) JECFA における評価

22 JECFA では、エリスロマイシンの ADI の設定において、毒性学的影響より微生物学  
23 的影響の方がより関連性が高いと考え、最も感受性の高い *Bifidobacterium* sp. の MIC<sub>50</sub>  
24 から、以下のとおり微生物学的 ADI (0.7 µg/kg 体重/日) が設定された。

$$25 \text{ ADI} = \frac{0.0001^{*1} \times 220^{*2}}{0.5^{*3} \times 1^{*4} \times 60^{*5}} = 0.0007 \text{ mg/kg 体重/日}$$

26 \*1: 最も感受性の高い属の MIC<sub>50</sub>

27 \*2: 結腸内容物

28 \*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画—エリスロマイシンはヒトにおいて吸収されにくく、ラットの経  
29 口投与試験では約 37~43%が消化管内及び便から回収されたことから、安全側に見積もって 50%と  
30 した

31 \*4: 定着障壁の崩壊に係る微生物学的データにより安全係数は 1 とした。

32 \*5: ヒト体重

33  
34 一方、毒性学的 ADI はデータの不足及び得られたデータの不確実性から信頼性のある  
35 毒性学的 ADI は設定できないとされ、毒性学的なエンドポイントと微生物学的 ADI (0.7  
36 µg/kg 体重/日) を比較することにより、暴露マージンが検討された。毒性学的エンドポ  
37 イントとして最も適切と考えられたのは、ラットを用いたステアリン酸エリスロマイシ  
38 ンの 2 年間慢性毒性/発がん性試験で得られた LOAEL (210 mg/kg 体重/日) で、微生物  
39 学的 ADI はこの LOAEL に対し 30 万倍のマージンがある。



1 また、疫学調査から、ヒトに対する影響として、エリスロマイシンを投与されている  
2 母親の母乳を介して、出生後早期にエリスロマイシンに暴露された乳幼児に肥厚性幽門  
3 狭窄が発現する可能性があることが判明している。ヒトの治療用量を 500 mg/ヒト (8  
4 mg/kg 体重/日) と仮定すると、微生物学的 ADI は 1 万倍以上の-marginがある。

5 以上のことから、JECFA では、これらの毒性学的影響については、残留エリスロマイ  
6 シンによるリスクが生じるとは考えられないとし、エリスロマイシンの ADI として微生  
7 物学的 ADI である 0.7 µg/kg 体重/日を設定している。(参照 3:FAS4 p59~60)

## 9 (2) EMEA における評価

10 EMEA では、毒性学的 ADI は設定されておらず、エリスロマイシンの ADI として微  
11 生物学的 ADI が採用されている。

12 エリスロマイシンに最も感受性の高い *Bifidobacterium* sp. の MIC<sub>50</sub> (0.1 µg/mL) に、  
13 1 日糞便量 150 mL、腸内細菌叢が暴露される分画として 0.5、ヒト体重に 60 kg を適用  
14 し、CVMP の算出式により、微生物学的 ADI が以下のとおり 0.005 mg/kg 体重/日と算  
15 定されている。

$$\text{ADI} = \frac{\frac{0.0001 \times 10^{*2}}{1^{*1}} \times 150^{*3}}{0.5^{*4} \times 60} = 0.005 \text{ mg/kg 体重/日}$$

17 \*1: 最も感受性の高い微生物の MIC<sub>50</sub> を使用することにより、1 とする。

18 \*2: *in vitro* 及び *in vivo* の知見の差を考慮して 10 とする。

19 \*3: 1 日糞便量として 150 mL とする。

20 \*4: 腸内細菌叢が暴露される分画; ヒトデータより 0.5 とする。

## 22 2. 毒性学的 ADI について

23 エリスロマイシンは、各種遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性  
24 はないと考えられ、発がん性も認められないことから、ADI を設定することが可能と判  
25 断された。

### 27 (1) JECFA 及び EMEA と同様に毒性学的 ADI を設定しない案

28 しかしながら、エリスロマイシンについては、JACFA では、毒性学的データの不足及  
29 び不確実性から毒性学的 ADI を設定できないとしている。また、EMEA においても、毒  
30 性学的 ADI を設定していない。JECFA 及び EMEA では、エリスロマイシンの ADI と  
31 して微生物学的 ADI を採用していることから、本調査会としても、エリスロマイシンの  
32 食品健康影響評価としては微生物学的な影響に基づき ADI を設定することが適当である  
33 と判断した。

34 なお、下記 3 において算出された微生物学的 ADI 0.0015 mg/kg 体重/日については、  
35 毒性試験で得られた最小の NOAEL であるラットの 68 週間慢性毒性試験の NOAEL  
36 12mg/kg 体重/日に対し 8 千倍の-marginがあり、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験

1 の LOAEL 210 mg/kg 体重/日に対し 14 万倍のマーヅンがある。したがって、本微生物  
2 学的 ADI は、毒性学的影響に対し十分なマーヅンが得られていると考えられる。

### 3 (2) 毒性学的 ADI を設定する案

3 毒性学的 ADI の設定根拠とする指標として、

4 ① ラットの 68 週間慢性毒性試験で得られている NOAEL 12mg/kg 体重/日

5 ② ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験における肝臓の肉芽腫及び骨髓の細網細胞過  
6 形成に基づく非腫瘍性影響に対する LOAEL 210 mg/kg 体重/日

7 が得られており、エリスロマイシンの毒性学的 ADI は、

8 ① ラットの 68 週間慢性毒性試験の NOAEL 12 mg/kg 体重/日に、安全係数として種差  
9 10、個体差 10 の 100 を適用し、0.60.12 mg/kg 体重/日と設定

10 ② ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験の LOAEL 210 mg/kg 体重/日に、安全係数と  
11 して種差 10、個体差 10、LOAEL を使用することによる追加の 10 の 1,000 を適用し、  
12 0.21 mg/kg 体重/日と設定

13 することが適当であると考えられた。

### 14 3. 微生物学的 ADI について

15 微生物学的影響については、「平成 18 年度食品安全確保についての総合調査」(「動物  
16 用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」)により、詳細な知見が得られており、  
17 この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

18 エリスロマイシンの MIC<sub>calc</sub> は 0.000204 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分  
19 画に 0.5、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生  
20 物学的 ADI を算出すると、以下のとおりとなる。

$$21 \text{ ADI} = \frac{0.000204^{*1} \times 220^{*2}}{0.5^{*3} \times 60^{*4}} = 0.0015 \text{ mg/kg 体重/日}$$

22 \*1: 試験薬に感受性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限値

23 \*2: 結腸内容物量

24 \*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画—ヒトにおけるエリスロマイシンの経口投与による生物学的利用  
25 率は投与量の 50 %未満とされていること及び胃酸により分解され抗菌活性が低下することを考慮し  
26 て 50%とした。

27 \*4: ヒト体重

### 28 4. ADI の設定について

29 (毒性学的 ADI を採用設定しない場合)

30 微生物学的 ADI の 0.0015 mg/kg 体重/日は、毒性学的な影響についても担保されてい  
31 ると考えられることから、エリスロマイシンの ADI は 0.0015 mg/kg 体重/日と設定する  
32 ことが適当と判断された。

33 (毒性学的 ADI を採用設定する場合)

1 微生物学的 ADI の 0.0015 mg/kg 体重/日は、毒性学的 ADI ○○○ mg/kg 体重/日よ  
2 りも小さく、毒性学的な影響についても担保されていると考えられることから、エリス  
3 ロマイシンの ADI は、微生物学的 ADI の 0.0015 mg/kg 体重/日を採用することが適当と  
4 判断された。

#### 5. 食品健康影響評価について

7 以上より、エリスロ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  
8 用することが適当と考えられる。

10 エリスロマイシン 0.0015 mg/kg 体重/日

12 暴露量については、当該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こ  
13 ととする。

1 表 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等	
			JECFA	EMEA
マウス	14 日間亜急性毒性試験	0、580、1,160、2,300、 2,800、5,000 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	580 嗜眠、被毛粗剛	
	13 週間亜急性毒性試験	0、150、300、600、1,300、 2,600 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	600 体重低値	
	2 年間慢性毒性/発がん性試験	雄：0、270、545 雌：0、 250、500 (塩不明・混餌)	設定できず 発がん性無し	
		0、350、700、1,400 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)		— 発がん性無し
	発生毒性試験	2,000 (エリスロマイシン・経口)	2,000 毒性影響無し 催奇形性なし	— 催奇形性なし
ラット	14 日間亜急性毒性試験	0、360、720、1,160、1,400、 2,250 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	720 体重低値	
	6 週間亜急性毒性試験	800 (エリスロマイシン、 PELS、ラクトビオン酸エリスロマイシン・経口)	— PELS 群：体重増加抑制、死亡率増加、肝内胆汁うっ滞、毛嚢萎縮 ラクトビオン酸エリスロマイシン群：ALP 増加、肝内胆汁うっ滞	— エリスロマイシン：毒性影響なし
	13 週間亜急性毒性試験	0、90、180、360 (エリスロマイシン・混餌)	360 毒性影響無し	
		90～370 (エリスロマイシン・経口)		— 毒性影響無し
		0、60、120、240、480、	60	

		1,000 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	嗜眠	
	3ヶ月間亜急性毒性試験	0、50、100、250、500 (エリスロマイシンエステル・経口)	— 毒性影響無し	
	68週間慢性毒性試験	0、0.12、1.2、12 (チオシアン酸エリスロマイシン・混餌)	12 明確な毒性影響無し	
	2年間慢性毒性/発がん性試験	雄：0、180、370 雌：0、210、435 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	LOAEL：210 非腫瘍性の肝肉芽腫、骨髄の細網細胞過形成 発がん性無し	
		0、125、250、500 (エチルコハク酸エリスロマイシン・混餌)		— 発がん性無し
	3世代生殖発生毒性試験	0、1.05 (チオシアン酸エリスロマイシン・混餌)	生殖毒性なし 催奇形性なし	生殖毒性なし 催奇形性なし
	生殖発生毒性試験	0～125 (エリスロマイシン・経口)	125 生殖毒性なし 催奇形性なし	
ウサギ	31日間亜急性毒性試験	100、200 (エリスロマイシン(塩不明)・経口)		— 毒性影響無し
イヌ	10週間亜急性毒性試験	0、50、100、220 (エリスロマイシンエステル・経口)	220 毒性影響無し	
	13週間亜急性毒性試験	0、50、75、100 (エリスロマイシン・経口)	100 毒性影響無し	
	3ヶ月間亜急性毒性試験	50～100 (グルコヘプトン酸エリスロマイシン・経口)		— 毒性影響無し
	1年間慢性毒性試験	最初の3ヶ月：0、50、75、100 その後9ヶ月：100 (エリスロマイシン・経口)	— 毒性影響無し	

	12 ヶ月間慢性毒性試験	50 (グルコヘプトン酸エリスロマイシン)		— 毒性影響無し
微生物学的 ADI		JECFA : 0.0007 mg/kg 体重/日 EMA : 0.005 mg/kg 体重/日		
微生物学的 ADI の設定根拠		JECFA : <i>Bifidobacterium</i> sp. の MIC <sub>50</sub> 0.1 µg/mL VICH 算出式 EMA : <i>Bifidobacterium</i> sp. の MIC <sub>50</sub> 0.1 µg/mL CVMP 算出式		
ADI		JECFA : 0.0007 mg/kg 体重/日 EMA : 0.005 mg/kg 体重/日		

1 PEELS : プロピオニルエリスロマイシンエステルラウリル硫酸

2 — : 記載なし

3

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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) )
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))
CFU	コロニー形成単位
C <sub>max</sub>	最高濃度
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
IgE	免疫グロブリン E
IgM	免疫グロブリン M
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50 %最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
Vd	分布容積
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

3

- 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. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, RESIDUE EVALUATION
- 5 OF CERTAIN VETERINARY DRUGS. 66<sup>th</sup> meeting , ERYTHROMYCIN ,2006
- 6 3. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO
- 7 FOOD ADDITIVES SERIES 57, ERYTHROMYCIN ,p31-66, 2006
- 8 4. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
- 9 ERYTHROMYCIN, SUMMARY REPORT (2),2000
- 10 5. エリスロマイシン製剤の承認申請添付資料の概要
- 11 6. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
- 12 ERYTHROMYCIN, SUMMARY REPORT (1),2000
- 13 7. APVMA:Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority, AUSTRALIAN
- 14 RESIDUES MONOGRAPH FOR ERYTHROMYCIN. 1998
- 15 8. 食品安全委員会. 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
- 16 影響についての調査
- 17 9. [The Merck Index 14th Edition,2006](#)