

（案）

動物用医薬品評価書

チアムリン

2012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 .....	3
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	3
○ 要約 .....	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....	5
1. 用途 .....	5
2. 有効成分の一般名 .....	5
3. 化学名 .....	5
4. 分子式 .....	5
5. 分子量 .....	5
6. 構造式 .....	5
7. 使用目的及び使用状況 .....	5
II. 安全性に係る知見の概要 .....	6
1. 薬物動態試験 .....	6
(1) 薬物動態試験 (ラット) .....	6
(2) 薬物動態試験 (イヌ) .....	6
(3) 薬物動態試験 (豚) .....	6
(4) 薬物動態試験 (ラット及び豚) .....	7
(5) 薬物動態試験 (鶏及び七面鳥) .....	8
2. 残留態試験 .....	8
(1) 残留試験 (ウサギ) .....	8
(2) 残留試験 (豚) .....	8
(3) 残留試験 (鶏) .....	10
(4) 残留試験 (卵) .....	10
(5) 残留試験 (七面鳥) .....	11
3. 遺伝毒性試験 .....	11
4. 急性毒性試験 .....	12
5. 亜急性毒性試験 .....	12
(1) 26週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与) .....	12
(2) 26週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) .....	12
6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	13
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与) .....	13
(2) 122週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、混餌投与) .....	13
(3) 30か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与) .....	14
7. 生殖発生毒性試験 .....	14

1	(1) 3 世代生殖発生毒性試験 (ラット、混餌投与) .....	14
2	(2) 生殖毒性試験 (豚、混餌投与) .....	15
3	(3) 発生毒性試験 (ウサギ、経口投与) .....	15
4	8. 微生物学的影響に関する試験 (ヒト由来臨床分離菌に対する MIC) .....	15
5	9. ヒトにおける知見.....	16
6	10. 一般薬理試験 (マウス、ラット、イヌ及びアカゲザル) .....	16
7		
8	III. 食品健康影響評価 .....	17
9	1. 諸外国における評価.....	17
10	(1) EMEA における評価.....	17
11	(2) FDA における評価.....	18
12	2. 食品健康影響評価.....	18
13	(1) 毒性学的 ADI について.....	18
14	(2) 微生物学的 ADI について .....	18
15	(3) ADI の設定について .....	19
16		
17	・ EMEA 及び FDA における各種試験の無毒性量等の比較.....	20
18	・ 別紙：検査値等略称 .....	22
19	・ 参照 .....	23
20		
21		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)

2010年 2月 16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0215第86号)、関係資料の接受

2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会 (要請事項説明)

2012年 12月 18日 第64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>

(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

(2012年6月30日まで)

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

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理\*)  
山添 康 (委員長代理\*)  
三森 国敏  
石井 克枝  
上安平 冽子  
村田 容常

\* : 2009年7月9日から

\* : 2011年1月13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>

(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 館田 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 館田 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

8

9

## 要 約

1  
2  
3 抗菌剤である「チアムリン」(CAS No. 55297-95-5) について、EMEA の評価書、FDA  
4 資料、薬事資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

5  
6 [以降は審議後に記載。]  
7  
8

DRAFT

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：チアムリン

7 英名：Tiamulin

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：(4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*aR*,10*R*)-5-Hydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-1-oxo-6  
12 -vinyldecahydro-3*a*,9-propanocyclopenta[8]annulen-8-yl  
13 {[2-(diethylamino)ethyl]sulfanyl}acetate

15 CAS (No. 55297-95-5)

16 英名：(3*aS*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9*aR*,10*R*)-[[2-(Diethylamino)ethyl]thio]acetic acid  
17 6-ethenyldecahydro-5-hydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-1-oxo-3*a*,9-propano-  
18 3*aH*cyclopentacycloocten-8-yl ester

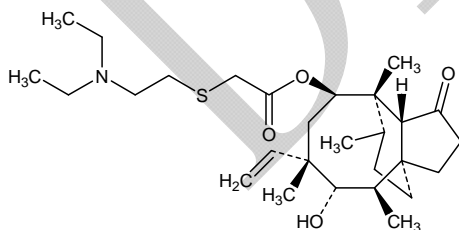
20 4. 分子式

21  $C_{28}H_{47}NO_4S$

23 5. 分子量

24 493.74

26 6. 構造式



27

(参照 2) [MERCK INDEX]

28

29 7. 使用目的及び使用状況

30 チアムリンは、バルネムリンと類似のプレウロムチリンの化学構造を有するジテルペ  
31 ン系抗生物質である。チアムリンは、リボソームのタンパク質合成を阻害することによ  
32 り、主にグラム陽性菌及びマイコプラズマに抗菌活性を発揮する。

33 チアムリンは、動物用医薬品として使用されており、海外では、赤痢、肺炎及びマイ

1 コプラズマ感染の予防のため、豚及び家きんに用いられる。(参照 3) [EMEA(1)-1、p1]  
2 日本では、豚赤痢、豚のマイコプラズマ性肺炎、豚ヘモフィルス感染症、慢性型豚増  
3 殖性腸炎等を適応症として、フマル酸チアムリンが飼料添加剤、飲水添加剤、注射剤と  
4 して用いられる[動薬検データベース]。

5 ヒト用医薬品としては承認、使用されていない。

6 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)

## 8 II. 安全性に係る知見の概要

9 本評価書では、EMEA の評価書、FDA 資料、薬事資料等をもとに、チアムリンの毒  
10 性に関する主な知見を整理した。

11 検査値等略称は別紙に記載した。

### 13 1. 薬物動態試験

#### 14 (1) 薬物動態試験 (ラット)

15 ラット (系統等不記載) に <sup>3</sup>H 標識チアムリンを単回経口投与 (50 mg/kg 体重) し、  
16 薬物動態試験が実施された。

17 投与量の 92 %が投与 2 日以内に排泄物から回収された。尿中には投与量の 15~30 %  
18 が、胆汁中には投与量の 45~63 %が排泄された。静脈内投与と比較して、ラットの経  
19 口投与における生物学的利用率は 95~100 %であった。ラットの尿中には、数種類の代  
20 謝物及び少量の未変化体がみられた。(参照 3) [EMEA(1)-3]

#### 23 (2) 薬物動態試験 (イヌ)

24 イヌに <sup>3</sup>H 標識チアムリンを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施  
25 された。

26 血漿中濃度は、投与 40~60 分後に C<sub>max</sub> (2.6 µg/mL) に達した。排泄は 2 相性を示  
27 し、α相の T<sub>1/2</sub>は 5.5 時間であったが、β相の T<sub>1/2</sub>は緩徐で 7.5 日であった。投与量の約  
28 100 %が投与 10 日以内に排泄物から回収され、そのうち尿中排泄は約 33 %であった。  
29 チアムリンは肝臓で大部分が代謝され、代謝物の 67 %には抗菌活性がみられなかった。

30 [EMEA(1)-3]

#### 34 (3) 薬物動態試験 (豚)

35 豚に <sup>3</sup>H+<sup>14</sup>C 標識又は <sup>3</sup>H 標識チアムリンを 10 日間経口投与 (5 mg/kg 体重、2回/日)  
36 し、薬物動態試験が実施された。

37 最終投与 10 及び 25 日後の <sup>3</sup>H の組織中濃度を表 1 に示した。[FOI NADA 134-644]

1 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

1 表 1 豚における  $^3\text{H}$  標識チアムリンを 10 日間経口投与 (10 mg/kg 体重/日) 後の  
 2 組織中濃度 (ppm eq)

試料	最終投与後日数 (日)			
	10		25	
	$^3\text{H}$		$^3\text{H}$	
肝臓	0.93		0.17	
腎臓	0.05		0.01	
脂肪	0.07		0.04	
筋肉	0.03		0.01	

3  
 4 豚 (雌雄各 2 頭/群) に  $^3\text{H}+^{14}\text{C}$  標識チアムリン塩基を 10 日間経口投与 (5 mg/kg 体  
 5 重/日) し、薬物動態試験が実施された。

6 投与量の約 35 % が尿中に、約 65 % が糞中に排泄された。

7 組織濃度は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪において、最終投与 10 日後ではそれぞれ 21,880、  
 8 600、720 及び 720  $\mu\text{g eq/kg}$ 、最終投与 25 日後ではそれぞれ 480、220、430 及び 910  $\mu\text{g}$   
 9  $\text{eq/kg}$  であった。(参照 3) [EMEA(1)-18, p4]

10  
 11 豚に  $^3\text{H}$  標識フマル酸チアムリンを 5 日間経口投与 (10 mg/kg 体重/日) した場合、肝  
 12 臓中から 15 種類以上の代謝物が検出されたが、個々の代謝物は総残留物の 5 % を超えな  
 13 かった。

14 LSC で測定された組織中濃度は、肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪では最終投与 2 時間  
 15 後でそれぞれ 41,000、4,100、500 及び 800  $\mu\text{g eq/kg}$ 、最終投与 24 時間後でそれぞれ  
 16 20,000、900、200 及び 400  $\mu\text{g eq/kg}$  であった。(参照 3) [EMEA(1)-18, p4]

17  
 18 豚に  $^3\text{H}$  標識チアムリンを経口投与した場合、6-脱メチルチアムリンは胆汁及び尿中の  
 19 総残留物の 1 % 未満しか占めておらず、その抗菌活性は寒天平板拡散法で測定した結果、  
 20 チアムリンの抗菌活性の 67 % であった。他の 4 種の代謝物における抗菌活性は、チアム  
 21 リンの 0.7~3.3 %、他の代謝物では全て 0.3 % 未満であった。(参照 3) [EMEA(1)-20, p5]

22  
 23 (4) 薬物動態試験 (ラット及び豚)

24 ラット及び豚を用いた  $^3\text{H}$  標識チアムリンの経口投与試験が実施され、NMR-MS (核  
 25 磁気共鳴質量分析) により尿、糞及び胆汁中代謝物が測定された。その結果、これらの  
 26 代謝物は両動物種間で質的にも量的にも同様であり、総残留物の 7 % を超える代謝物は  
 27 なかった。(参照 3) [EMEA(1)-18, p4]

28  
 29 ラット及び豚の胆汁及び尿中の主要代謝物が数種類の異なる分析方法により同定され、  
 30 豚及びラットの胆汁及び尿中代謝物プロファイルが比較された。この比較データから、  
 31 豚及びラットにおける代謝は質的に同様であることが示された。

32 豚の可食部組織 (肝臓) 中から検出された全ての主要代謝物はラットからも検出され



1 た。豚の肝臓中にはラットの胆汁中には存在しない微量の代謝物が存在したが、それら  
2 の代謝物の中で肝臓中の総残留物の2%を超えるものはなかった。(参照6) [FOI NADA  
3 134-644、p385]

#### 4 5 (5) 薬物動態試験(鶏及び七面鳥)

6 卵用鶏、肉用鶏及び七面鳥(各6羽/群)に<sup>3</sup>H標識フマル酸チアムリンを5日間経口  
7 投与(10 mg/kg 体重/日)し、薬物動態試験が実施された。

8 その結果、組織中から15種類以上の代謝物が検出されたが、残留の大部分は4種の  
9 代謝物で占められていた。組織中の総残留物の30%を超える代謝物はなかった。(参照3)  
10 [EMEA(1)-19、p5]

## 11 12 2. 残留態試験

### 13 (1) 残留試験(ウサギ)

14 ウサギ(6匹/時点)にチアムリンを21日間混餌投与(平均投与量:13 mg/kg 体重/  
15 日)し、残留試験が実施された。最終投与0及び8時間並びに1、2及び3日後に、可食  
16 部組織における加水分解されて8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンとなる残留物の合計を  
17 GLC-ECDにより測定した(定量限界:20  $\mu$ g/kg)。

18 ウサギの腎臓における8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンの平均残留は最終投与直後で35  $\mu$ g/kg  
19 であったが、そのあとの時点ではいずれも定量限界未満であった。肝臓では、平均残留  
20 は最終投与直後で529  $\mu$ g/kgで、最終投与8時間並びに1、2及び3日後にはそれぞれ  
21 283、127、63及び37  $\mu$ g/kgと減少した。筋肉及び脂肪では、全例が全時点で定量限界  
22 未満であった。(参照7) [EMEA(2)-2、p390]

### 23 24 (2) 残留試験(豚)

#### 25 ① ガスクロマトグラフィ(GC)による残留試験

26 豚(雌雄各4頭/時点)にチアムリンを10日間混餌投与(39 ppm)し、肝臓中の8- $\alpha$ -  
27 ヒドロキシムチリンに加水分解される代謝物の平均濃度をGC-電気化学検出により測  
28 定した結果、最終投与2及び12時間後ではそれぞれ447及び247  $\mu$ g eq/kgであった。

29 18日間投与試験における肝臓中8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンの平均濃度は、投与12、16、  
30 20及び24時間後でそれぞれ184、256、214及び175  $\mu$ g eq/kgであった。(参照3)  
31 [EMEA(1)-20、p5]

32  
33 チアムリンを経口投与された豚の肝臓では、8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンに加水分解され  
34 る代謝物(残留マーカー)の総残留物に対する割合は、投与4、24及び96時間後でそ  
35 れぞれ3.5、3.6及び5.7%であった。(参照3) [EMEA(1)-20、p5]

36  
37 豚(交雑種、去勢雄及び雌各2頭/時点/群)にフマル酸チアムリン製剤を飲水として  
38 5日間強制経口投与(10.5 mg/lb 体重/日:23 mg/kg 体重/日)し、最終投与2、3、4、  
39 5及び6日後に肝臓中の8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンをGCにより測定した。

40 結果を表4に示した。(参照8) [FOI NADA 140-916、p393]

表 2 豚にチアムリンを 5 日間飲水投与 (10.5 mg/lb 体重/日) 後の肝臓中の 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリン濃度 (ppb)

	最終投与後経過日数 (日)				
	2	3	4	5	6
残留濃度	645	313	202	167	115

n=4

豚 (交雑種、雌雄各 2 頭/投与群/時点、4 頭/対照群) にフマル酸チアムリンを 14 日間混餌投与 (200 ppm) し、最終投与 12、24、48、72 及び 96 時間後に、肝臓中の残留マーカである 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンを GC により測定した。なお、対照群及び投与期間 (14 日間) 後の投与群には被験物質無添加の飼料を投与した。

結果を表 5 に示した。(参照 9) [FOI NADA 139-472 1994 年、p402~403]

表 3 豚におけるフマル酸チアムリンを 14 日間混餌投与 (200 ppm) 後の肝臓中の 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリン残留 (ppb)

	最終投与後経過時間 (時間)				
	12	24	48	72	96
残留濃度	595	715	384	271	199

n=4

豚 (雌雄各 8 頭/時点) にチアムリンを 10 日間混餌投与 (10 ppm : 0.5~0.6 mg/kg 体重/日に相当) し、最終投与 8、12 及び 16 時間後に標的組織 (肝臓) 中の 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリン濃度を測定した。

結果を表 6 に示した。(参照 10) [FOI NADA 139-472 1987 年、p420~421]

表 4 豚におけるチアムリンを 10 日間混餌投与 (10 ppm) 後の肝臓中の 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンの残留 (ppb)

	最終投与後経過時間 (時間)		
	8	12	16
残留濃度	157	141	105

n=8

## ② 放射標識を用いた残留試験

豚 (雌雄各 2 頭/群) を用いたチアムリンの残留試験が実施された。

<sup>3</sup>H 標識フマル酸チアムリンの 5 日間経口投与 (10 mg/kg 体重/日) 試験における最終投与 3 日後の平均組織中総残留濃度は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 3,223、150、55 及び 150  $\mu$ g eq/kg であった。

<sup>3</sup>H 標識フマル酸チアムリンの 3 日間筋肉内投与 (15 mg/kg 体重/日) 試験における

1 最終投与3日後の平均組織中総残留濃度は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ6,853、  
2 618、135 及び 378 µg eq/kg であった。最終投与3日後の投与部位における総残留濃度  
3 は、第2回及び第3回投与部位でそれぞれ20,725 及び 38,955 µg eq/kg であった。抗菌  
4 活性を持つ残留物の平均濃度は、第2回及び第3回投与部位で総残留のそれぞれ約6及  
5 び45%に相当した。(参照3) [EMEA(1)-20、p5]

### 6 7 (3) 残留試験 (鶏)

8 卵用鶏(6羽/群)に<sup>3</sup>H標識チアムリンを5日間投与(50 mg/kg 体重/日、投与経路不  
9 記載)し、LSCにより組織中残留を測定した。

10 最終投与2時間後では、肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の平均総残留は、それぞれ93,800、  
11 3,800 及び 5,200 µg eq/kg であった。最終投与8時間後では、肝臓及び筋肉中でそれぞ  
12 れ106,700 及び 1,350 µg eq/kg であったが、皮膚/脂肪からは検出されなかった。最終投  
13 与8時間後には、代謝物8-α-ヒドロキシムチリンの平均残留は肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪  
14 における総残留のそれぞれ8.5、2.5 及び 0.5 %を占めた。総残留物に対するチアムリン  
15 の比率は代謝物8-α-ヒドロキシムチリンよりかなり大きかったが、8-α-ヒドロキシムチリ  
16 ンは有効な分析方法における分析物質であることから、鶏組織において適切な残留マー  
17 カーであると考えられた。最終投与8時間後における8-α-ヒドロキシムチリンの平均濃  
18 度は、肝臓及び筋肉で17,500 及び 50 µg eq/kg で、皮膚/脂肪では50 µg eq/kg 未満であ  
19 った。(参照3) [EMEA(1)-21、p5]

20  
21 肉用鶏に<sup>3</sup>H標識チアムリンを5日間投与(50 mg/kg 体重/日、投与経路不記載)し、  
22 LSCにより組織中残留を測定した。

23 最終投与2時間後の肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の平均総残留濃度は108,000、550 及  
24 び 6,500 µg eq/kg であった。同時点における肝臓、脂肪及び筋肉中のチアムリンの平均  
25 残留濃度はそれぞれ15,500、1,400 及び 2,200 µg/kg であった。肉用鶏の組織において代  
26 謝物8-α-ヒドロキシムチリンの残留は、肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪中で総残留のそれぞれ  
27 約7、3 及び 2 %であった。(参照3) [EMEA(1)-23、p6]

### 28 29 (4) 残留試験 (卵)

30 卵用鶏に<sup>3</sup>H標識チアムリンを5日間投与(50 mg/kg 体重/日、投与経路不記載)し、  
31 卵中の残留をSCで測定した。

32 卵黄中総残留濃度は、最終投与3、5 及び 6 日後でそれぞれ8,100、15,400 及び 19,100  
33 µg eq/kg であり、卵白中ではそれぞれ8,000、9,400 及び 7,900 µg eq/kg であった。8-α-  
34 ヒドロキシムチリン残留は、卵黄中で最終投与3 及び 5 日には定量限界未満、最終投与  
35 6 日後には70 µg /kg となり、卵白中では、それぞれ60、110 及び 50 µg/kg であった。  
36 チアムリンの残留濃度は8-α-ヒドロキシムチリンよりずっと高かった。最終投与3、5  
37 及び 6 日後のチアムリンの平均残留濃度は、卵黄中でそれぞれ4,300、8,400 及び 7,600  
38 µg/kg であり、卵白でそれぞれ4,000、4,100 及び 4,000 µg/kg であった。チアムリンを  
39 経口投与した卵用鶏から得られた卵中のチアムリン残留マーカの総残留物に対する  
40 割合は、約50%であった。(参照3) [EMEA(1)-22、p6]

1  
2 (5) 残留試験 (七面鳥)

3 ① GCによる残留試験

4 七面鳥 (雌雄各 6羽/時点) にチアムリンを 5日間飲水投与 (0.025 w/v %) し、GC-  
5 電気化学検出により組織中残留を測定した。測定は、各時点の雌雄の試料を合計して 6  
6 試料として実施された。

7 その結果、筋肉中の 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリン残留は 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  未満であった。皮膚/脂  
8 肪では、最終投与 0 及び 8 時間後並びに 1 日後に 1 例で 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンが検出  
9 され、その濃度はそれぞれ 72、90 及び 71  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。最終投与 2 日後には皮膚/  
10 脂肪の全例で 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリン残留は 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  未満となった。肝臓中における  
11 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンの平均濃度は、最終投与 0 及び 8 時間、並びに 1、2 及び 3 日  
12 後でそれぞれ 905、518、527、253 及び 228  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。七面鳥の組織において  
13 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンは総残留の 3 %を超えることはなかった。(参照 3、11)

14 [EMEA(1)-24、p6、EMEA(3)-2、p424]

15  
16 ② 放射標識を用いた残留試験

17 七面鳥に  $^3\text{H}$  標識チアムリンを 5日間投与 (50 mg/kg 体重/日) し、LSCにより組織  
18 中残留を測定した。

19 最終投与 2 時間後の肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の総残留濃度は、それぞれ 87,000、  
20 3,150 及び 4,600  $\mu\text{g eq}/\text{kg}$  であった。同時点における 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンの平均残  
21 留は、肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ 8,300、110 及び 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。8- $\alpha$ -  
22 ヒドロキシムチリンは七面鳥においても適切な残留マーカーであると結論付けられ、肝  
23 臓、筋肉及び皮膚/脂肪における総残留のそれぞれ約 3、1 及び 1 %であった。(参照 3、

24 11) [EMEA(1)-25、p6、EMEA(3)-3、p424]

25  
26 3. 遺伝毒性試験

27 チアムリンの遺伝毒性試験結果を表 13 にまとめた。(参照 3、4、5) [EMEA(1)-13、p3]

28  
29 表 5 チアムリンの遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	—	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 (hprt 座位)	—	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	420 mg/kg 体重 単回経口投与 投与 24、48、72 hr	陰性

1 ー：不記載

2  
3 以上の結果から、チアムリンは生体に影響を及ぼす遺伝毒性はないと考えられる。

#### 4. 急性毒性試験

6 チアムリンの急性毒性試験がマウス、ラット及び鶏を用いて経口、皮下、静脈内及び  
7 筋肉内の各投与経路により調べられている。

8 結果を表 14 に示した。(参照 3、4、5、12) [EMEA(1)-4、p2]

9  
10 表 6 チアムリンの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD50 (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	770	650
	静脈内	約 50	
ラット	経口	2,740	1,830
	静脈内	19~20	

#### 11 5. 亜急性毒性試験

##### 12 (1) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

14 ラット (CFE Carworth 系) にチアムリンを 26 週間混餌投与 (0、5 及び 30 mg/kg  
15 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。別に、最初の 10 週間は 180 mg/kg 体重/  
16 日の用量で、続く 16 週間は 270 mg/kg 体重/日の用量で混餌投与する群を数群設け、そ  
17 のうち 1 群は最終投与後に剖検した。残りは最終投与後 ~~4~~あるいは 8 週間にわたり、  
18 対照群と同様チアムリン無添加の餌を投与した。

19 180 mg/kg 体重/日投与群では、血清中 Chol.及び飲水量が増加した。投与量が 270  
20 mg/kg 体重/日に増加すると、血清中 ALP、ALT 及び AST が増加した。腹部膨満、**高**  
21 **密度の糞の増加 (dense faeces)** 及び尿比重の増加も観察された。雌雄共に肝臓の絶対  
22 及び相対重量が増加し、病理組織学的検査では肝臓に脂肪**浸潤変性**がみられた。肝臓に  
23 おける投与の影響は、回復群で改善された。(参照 3) [EMEA(1)-5、p2]

24 本試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

25 **事務局：EMEA では、5mg/kg 体重/日を NOAEL としています。**

##### 26 **専門委員コメント**

27 **NOAEL は 30 mg/kg 体重/日で良いと思います。**

##### 28 (2) 26 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

30 イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) にチアムリンを 26 週間経口投与 (0、3 及び 10 mg/kg  
31 体重/日、ゼラチンカプセルで投与) し、亜急性毒性試験が実施された。別に、最初の 13  
32 週間は 30 mg/kg 体重/日の用量で、その後 45 mg/kg 体重/日の用量に増やす追加の群を  
33 設けたが、雄 2 匹が 3 回目の 45 mg/kg 体重/日の投与 2 時間以内に死亡したため、残っ  
34 た**被験**動物に対しては投与量を 30 mg/kg 体重/日に戻した。その後、雌雄各 2 匹を最高

1 用量投与群に加え投与試験を続行し、チアムリン無添加の餌を試験期間の終わり終了前  
2 の4又は8週間に投与した。

3 対照群を含む全群で嘔吐がみられた。血清中 ALT が 10 mg/kg 体重/日投与群で有意  
4 に増加した。最高用量 (30→45→30 mg/kg 体重/日) 投与群で肝臓重量が増加し、その1  
5 例の肝臓には脂肪変性沈着物がみられた。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、QT 延長及  
6 び双極峰性の T 波の出現頻度が増加した。(参照 3) [EMEA(1)-6、p2]

7 本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

8 **事務局：本評価書における NOAEL の最低値の一つになります。(EMEA 根拠)**

## 9 10 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### 11 (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)

12 イヌ(ビーグル種、雌雄各4匹/群)にチアムリンを1年間経口投与(3、10及び30 mg/kg  
13 体重/日、ゼラチンカプセルで投与)し、慢性毒性試験が実施された。体重、飲水量の測  
14 定、一般状態観察、心電図、眼科学的検査、臨床検査、剖検、組織学的検査が行われた。

15 その結果、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与2時間後に、血清中 K のわずかな減  
16 少及び心電図のわずかな QT 延長がみられた。これらの変化は 30 mg/kg 体重/日投与群  
17 では、試験期間中を通じてみられたが、10 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始6か月後  
18 においてのみ明らかであった。これらの被験動物において、心電図における他の異常所  
19 見はみられず、心臓組織に投与に起因する剖検及び病理組織学的変化もみられなかった。  
20 試験期間後半における LDH と心臓組織に関連した LDH を比較しても違いはみられなか  
21 った。3 mg/kg 体重/日投与群では、投与に起因する心電図及び血清中電解質の変化はみ  
22 られなかった。試験期間中を通じて他のパラメータにおける変化が様々な時点で時折み  
23 られたが、これらの変化は、本試験の開始時に被験動物が幼獣(3~4か月齢)であった  
24 ことによる成長成熟の過程の個体差であると考えられ、投与に起因するものではないと  
25 考えられた。(参照 6) [FOI Summary:NADA 134-644、p382]

26 本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

27 **事務局：本評価書における NOAEL の最低値の一つになります。(EMEA、FDA 根拠)**

### 28 29 (2) 122週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、混餌投与)

30 マウス(CD:COBS系、雌雄各70匹/群)にチアムリンを生生涯混餌投与(0、2、8及  
31 び32 mg/kg 体重/日)し、慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。最高用量投与群の  
32 混餌濃度は、投与開始20週に48 mg/kg 体重/日に、投与開始34週に64 mg/kg 体重/日  
33 に漸増させた。さらに、混餌濃度を投与開始60週に0、1、6及び48 mg/kg 体重/日に再  
34 び調整した。各群10匹を投与開始26、53及び78週に安楽死させ、病理組織学的検査  
35 に供し、最終検査は、雌で投与開始112週後、雄で投与開始122週後に実施された。

36 その結果、投与に起因する死亡率及び腫瘍発生率への影響はみられなかった。中用量  
37 及び高用量投与群の雌雄いずれにおいても、対照群と比較して体重増加量が有意に変化  
38 したが、平均体重は対照群と9%以上異なることはなく、雌の平均体重の変化偏差に用  
39 量相関性はみられなかった。また、中用量投与群でみられた変化は投与に起因するもの  
40 とは考えられず、低用量投与群の体重は雌雄共に対照群と同様であった。血液学的検査

1 及び血液生化学的検査のパラメータの数項目にわずかな変化がみられたが、生物学的な  
2 意義はみられず、チアムリンの投与との関連性はないと考えられた。いずれの腫瘍タイ  
3 プの発生にも有意な用量依存的傾向はみられなかった。(参照 3、6) [EMEA(1)-14、p3、FOI  
4 Summary:NADA 134-644、p382~383]

5 本試験における NOAEL は 6 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性はみられなかつ  
6 た。

#### 7 専門委員コメント

8 「発がん性はみられなかった。」と書いても良いと思います。

#### 9 (3) 30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)

10 11 チアムリンの混餌投与 (0、2、8 及び 32 mg/kg 体重/日) による 3 世代生殖毒性試験  
12 及び催奇形性試験に用いた F<sub>1a</sub> 由来のラット (CD:Charles River 系、雌雄各 65 匹/群)  
13 を用いた 30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。各投与用量で子宮内暴露  
14 された各群のから得られた被験動物に、同用量濃度で 30 か月投与を継続した。持続させ  
15 た。体重及び摂餌量の測定、眼科学的検査、並びに血液及び尿検査が実施された。各群  
16 雌雄各 5 匹を投与開始 6、12 及び 18 か月後に、残りの被験動物は、投与開始 30 か月後  
17 に剖検に供した。

18 19 その結果、対照群を含む全群で胆管線維症及び胆管増生が顕著にみられ、その発生率  
20 は、32 mg/kg 体重/日投与群の雌雄においてのみ有意であった。病変の重篤度は軽微であ  
21 り、時間の経過及び投与の持続により増強されることはなかった。32 mg/kg 体重/日投与  
22 群の雌雄では胆管増生及び肝細胞空胞化がみられ、雌では体重が減少した (EMEA p3)。  
23 他の検査項目に異常はみられなかった。いずれの腫瘍タイプの発生にも有意な用量依存的  
24 傾向はみられなかった。(参照 3、6) [EMEA(1)-14、p3、FOI Summary:NADA 134-644、p383]

25 本試験における NOAEL は 8 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性はみられなかつ  
26 た。

#### 27 専門委員コメント

28 「発がん性はみられなかった。」と書いても良いと思います。

### 29 7. 生殖発生毒性試験

#### 30 (1) 3 世代生殖発生毒性試験 (ラット、混餌投与)

31 32 ラット (CD:Charles River 系、雄 10 匹及び雌 20 匹/群) にチアムリンを混餌投与 (0、  
33 2、8 及び 32 mg/kg 体重/日) し、3 世代生殖発生毒性試験が実施された。死亡率、体重  
34 変化、摂餌量、雌雄の受胎率、妊娠期間、児動物の生存率、同腹児数及び児動物の体重  
35 について調べ、試験終了時に、F<sub>2</sub> 親動物 (雌雄各 5 匹/群) 及び F<sub>3b</sub> 離乳児動物 (雌雄各  
36 10 匹/群) を剖検した。また、F<sub>3c</sub> 世代を用いて催奇形性を調べた胎児について、体重測  
37 定並びに外部及び内部奇形の検査が実施された。

38 39 その結果、いずれの検査項目においても被験物質の影響はみられなかった。試験終了  
40 時に剖検した F<sub>2</sub> 親動物及び F<sub>3b</sub> 離乳児動物において投与に起因する剖検及び病理組織学

1 的所見に異常はみられなかった。F<sub>3c</sub>世代の胎児では、いずれの投与群においても、催奇  
2 形性はみられなかった。(参照 6) [FOI Summary:NADA 134-644、p384]

3 本試験における NOAEL は、最高用量である 32 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形  
4 性はみられなかった。

## 6 (2) 生殖毒性試験 (豚、混餌投与)

7 豚の繁殖成績に対するチアムリンの影響について、数種の試験が実施された。

8 雌の生殖毒性試験では、育成雌豚の妊娠 84~92 日にチアムリンを混餌投与 (200 ppm)  
9 する群、交尾 2 日後から 6 週間にわたって混餌投与 (16 mg/kg 体重/日相当) する群、さ  
10 らに妊娠期間中の様々な期間にチアムリンを飲水投与 (8.8 mg/kg 体重/日) する群を設  
11 け、いくつかの群では児の離乳まで投与した。母動物~~豚~~の健康、妊娠、出産、一腹の児  
12 の数、児の成長及び生存率、発情周期及びその後の繁殖成績に悪性影響はみられなかつ  
13 た。

14 雄の生殖毒性試験では、繁殖用の雄にチアムリンを 14 日間混餌投与 (16 mg/kg 体重/  
15 日) した。健康状態、性欲及び精液の性状子の質に影響を及ぼさなかった。(参照 3)  
16 [EMA(1)-10、p3]

## 19 (3) 発生毒性試験 (ウサギ、経口投与)

20 ウサギ (yellow silver 種、6~15 匹/群) の妊娠 6~18 日にチアムリンを強制経口投与  
21 (0、30、55、100 及び 300 mg/kg 体重/日、2 %ゼラチン溶液に懸濁で投与) し、発生  
22 毒性試験が実施された。被験動物数は 300 mg/kg 体重/日投与群では 6 匹、他の投与群で  
23 は 15 匹であった。妊娠 29 日に、母動物では生存~~死亡~~胎児数及び胚・胎児~~死亡~~吸収部位  
24 数を、胎児については、外~~表~~部及び内部~~器官~~の異常奇形について調べた。

25 母動物では、55 mg/kg 体重/日以上投与群で、用量依存的な~~体重減少および死亡率の~~  
26 ~~増加~~体重減少及び死亡率がみられた。強い母体毒性及び胎児毒性が 300 mg/kg 体重/日投  
27 与群でみられたため、催奇形性について十分に評価できなかったを妨げるような激しい  
28 胎児毒性が観察された。55 及び 100 mg/kg 体重/日投与群でみられた母体毒性が胎児毒  
29 性 (胎児数減少および胎児体重減少) に影響関与していると思われたが、催奇形性は観  
30 察されなかった。30 mg/kg 体重/日投与群では、胎児毒性も催奇形性もみられなかった。  
31 (参照 3、6) [EMA(1)-11、p3、FOI Summary:NADA 134-644、p383]

### 33 専門委員コメント

34 胎児毒性の内容については EMA、P3、11 に記載がありましたので追記しました。

36 母体毒性及び胎児毒性の NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみら  
37 れなかった。

## 39 8. 微生物学的影響に関する試験 (ヒト由来臨床分離菌に対する MIC)

40 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影響についての調査



1 (平成18年9月～平成19年3月)において、ヒト臨床分離株等に対するチアムリンの  
 2 約 $5 \times 10^6$  CFU/spotにおけるMICが調べられている(表15)。

3

4 表7 ヒト腸内細菌におけるチアムリンのMIC<sub>50</sub>

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

5

6 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.*  
 7 で、全株0.06 μg/mL以下であった。MICcalc<sup>2</sup>は0.030 μg/mL (0.00003 mg/mL)と算出  
 8 された。(参照13) [平成18年度食品安全確保総合調査、p437~453]

9

## 10 9. ヒトにおける知見

11 チアムリンはヒト用医薬品としては使用されていない。

12 ヒトにおけるパッチテストでは、0.05%製剤を局所投与しても皮膚過敏性及び感作性  
 13 を引き起こさなかった。

14 ヒトボランティア(男性、6人)の5人にチアムリンを72時間毎に5回経口投与(0.125  
 15 ~7.2 mg/kg体重)し、残り1人には単回経口投与(8.2~10.7 mg/kg体重)した結果、  
 16 血圧、血液生化学的検査及び心電図所見に投与に起因する変化はみられなかった。(参照  
 17 3) [EMEA(1)-16, p4]

18

## 19 10. 一般薬理試験(マウス、ラット、イヌ及びアカゲザル)

20 チアムリンの薬理試験について表16にまとめた。(参照3) [EMEA(1)-2, p1]

21

<sup>2</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%信頼限界の下限値

1 表 8 チアムリンの薬理試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	影響
マウス	経口	~200	運動性、(cardiazol induced) 痙攣、体温及び瞳孔径に影響なし
ラット	経口	~100	黄体ホルモンに対する影響、子宮に対する影響、利尿効果及び同化作用 (anabolic effect) なし
イヌ	経口	1、5	5 mg/kg 体重で心電図への影響あり。
アカゲザル	経口	~45	心電図への影響なし
ヒト	経口	~10.7	心電図への影響なし

2

3 III. 食品健康影響評価

4 1. 諸外国における評価

5 (1) EMEA における評価

6 EMEA では、イヌを用いた 26 週間及び 54 週間投与試験で、心電図所見の変化、より  
7 高用量の投与群において血清 ALT 及び LDH が上昇したことに基づき、毒性学的 ADI  
8 は 0.03 mg/kg 体重 (1.8 mg/ヒト) と設定された。また、微生物学的 ADI が、ヒトの腸  
9 由来の異なる 10 種の細菌 100 菌株以上から得られた感受性菌の MIC<sub>50</sub> の幾何平均 (0.32  
10 µg/mL) を用いて CVMP の式により算出されている。

11

$$ADI = \frac{\frac{0.32 \times 2^{*2}}{1^{*1}} \times 150^{*3}}{0.05^{*4} \times 60} = 0.032 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

12 \*1: *in vitro* ではチアムリンの耐性は生じにくいことから。チアムリンは *in vivo* の腸内細菌に対する耐  
13 性は生じない傾向を示し、使用から 20 年たってもチアムリン耐性は非常に低い。プレウロムチリン  
14 類はヒト用医薬品としては使用されておらず、抗菌スペクトルは比較的狭い。これらのデータから  
15 プラスミド媒介による耐性は生じにくい。

16 \*2: ヒト腸由来の異なる代表的な 8 菌種の細菌に対する MIC は接種濃度を 10<sup>6</sup>~10<sup>8</sup> cfu/mL に上げる  
17 と平均 2 倍に増加した。

18 \*3: ヒトの一日糞便量

19 \*4: 豚、ラット及びイヌを用いた薬物動態試験から、腸の遠位部において腸内細菌が利用可能な経口用  
20 量の分画として、少なく見積もって 5% と設定された。

21

22 毒性学的 ADI は微生物学的 ADI より小さく、安全性評価として最も適当であると考  
23 えられた。(参照 3) [EMEA(1)-15、17、p4]

24

1 (2) FDAにおける評価

2 チアムリンは、イヌが最も感受性の高い動物種であることが判明しており、慢性毒性  
3 試験において NOEL が 3 mg/kg 体重/日であった。この NOEL に基づき、安全係数 100  
4 で除して ADI が 0.03 mg/kg 体重/日と算定された。(参照 6) [FOI Summary:NADA 134-644、  
5 p384]

6  
7 2. 食品健康影響評価

8 チアムリンについては、*in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験の結果がいずれも陰  
9 性であり、慢性毒性/発がん性併合試験でも発がん性が認められなかったことから、遺伝  
10 毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定し、チアムリンの食品健康影響評価を  
11 行うことが可能であると判断された。

12 (1) 毒性学的 ADI について

13 各種毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、イヌを用いた 26 週間亜急  
14 性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験における心電図所見の変化 (QT 間隔の延長、双極性  
15 の T 波出現頻度の増加) 及び血液生化学的検査値の変化 (血清中 ALT の増加又は血清中  
16 K の減少) 等であり、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

17 チアムリンの毒性学的 ADI の設定に当たっては、NOAEL (3 mg/kg 体重/日) に安全  
18 係数として種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適  
19 当であると考えられた。

20  
21 (2) 微生物学的 ADI について

22 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 年度食  
23 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」から得られており、こ  
24 の結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

25 チアムリンの MIC<sub>calc</sub> に 0.00003 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、細菌が暴露される  
26 分画に 0.05、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を  
27 算出すると、以下のとおりとなる。

28

$$\text{ADI} = \frac{0.00003^{*1} \times 220^{*2}}{0.05^{*3} \times 60} = 0.0022 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

29  
30 \*1 : 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限値から  
31 算出

32 \*2 : 結腸内容物の量

33 \*3 : EMEA 評価書根拠から 0.05 とした。

34 **事務局 : \*3 を 1 とした場合は ADI = 0.00011 mg/kg 体重/日となります。**

35  
36 微生物学的 ADI については、現時点において国際的コンセンサスが得られている  
37 VICH 算出式により求められた 0.0022 mg/kg 体重/日を採用するのが適当と考えられる。

1 (3) ADIの設定について

2 微生物学的 ADI (0.0022 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.03 mg/kg 体重/日)  
3 よりも小さく、毒性学的安全性についても担保していると考えられることから、チアム  
4 リンの ADI としては、次の値を採用することが適当と考えられる。

5  
6 チアムリン 0.0022 mg/kg 体重/日

7  
8 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  
9 ととする。

10

DRAFT

1 表 9 EMEA 及び FDA 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)	
			EMEA	FDA
マウス	122 週間慢性 毒性/発がん 性併合試験	0、1、6、48 (混餌投与)	— 発がん性なし	6 体重増加量の変化 (発がん性記載なし)
ラット	26 週間亜急 性毒性試験	0、5、30、180/270 (混餌投与)	5 血清 Chol.の増加、飲水量の増 加	(記載なし)
	生殖毒性試験	0、30、55、100 (経口投与)	— 雌雄とも生殖毒性なし	— 雌雄とも生殖毒性なし
	3 世代生殖発 生毒性試験	0、2、8、32 (混餌投与)	— 毒性徴候なし	32 投与による影響なし 催奇形性なし
	発生毒性試験	0、30、100、300 (経口投与)	母体、胎児ともに 100 母体：被毛粗剛 胎児：平均胎児体重減少、骨格 の発育遅延の出現頻度増加 催奇形性なし	— 催奇形性なし
	30 か月間慢 性毒性/発が ん性併合試験	0、2、8、32 (混餌投与)	8 胆管線維症、胆管増生、肝細胞 の空胞化の増加、体重減少傾向 発がん性なし	8 胆管線維症及び胆管増生 (発がん性記載なし)
ウサギ	発生毒性試験	0、30、55、100 (経口投与) 妊娠 6～18 日	母動物、胎児ともに 30 母動物：死亡、体重増加抑制 胎児：同腹児数及び胎児体重 減少 催奇形性なし	30 母動物：体重減少及び死亡率増 胎児：胎児毒性あり 催奇形性なし
イヌ	26 週間亜急 性毒性試験	0、3、10、30/45 (経口投与)	3 血清中 ALT の増加、心電図所 見の変化 (QT 延長)	(記載なし)
	1 年間慢性毒 性試験	0、3、10、30 (経口投与)	3 嘔吐、血清中 K の減少、心電 図所見の変化 (QT 延長)	3 血清中 K 減少、心電図の QT 延 長
毒性学的 ADI			0.03 mg/kg 体重/日 SF : 100	0.03 mg/kg 体重/日 SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠			26 週間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験 NOEL : 3 mg/kg 体重/日	1 年間慢性毒性試験 NOEL : 3 mg/kg 体重/日

微生物学的 ADI	32 µg/kg 体重/日	—
微生物学的 ADI 設定根拠	ヒト腸内細菌由来菌 10 属の 幾何平均 MIC <sub>50</sub> : 0.32 µg/mL(CVMP 算出式)	—
ADI	0.03 mg/kg 体重/日	0.03 mg/kg 体重/日

1  
2

DRAFT

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルビミン
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)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
Chol.	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
ECD	電子捕獲型検出器
EMEA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GC	ガスクロマトグラフィ
GLC	ガス液体クロマトグラフィ
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
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
(L)SC	(液体)シンチレーション計測
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

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、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index, 14<sup>th</sup> Edition, 2004
- 5 3. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,  
6 TIAMULIN, SUMMARY REPORT(1) , 1999
- 7 4. FDA : ORAL DOSAGE FORM NEW ANIMAL DRUGS NOT SUBJECT TO  
8 CERTIFICATION ; 21 CFR PARTS 520 AND 556 , TOLERANCES FOR  
9 RESIDUES OF NEW ANIMAL IN FOOD ; TIAMULIN
- 10 5. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,  
11 TIAMULIN(Extension to rabbits), SUMMARY REPORT(2), 2000
- 12 6. NADA : Freedom of Information Summary , NADA140-916, 1993
- 13 7. NADA : Freedom of Information Summary , NADA139-472, 1994
- 14 8. NADA : Freedom of Information Summary , NADA139-472, 1987
- 15 9. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,  
16 TIAMULIN, SUMMARY REPORT(3), 2008
- 17 10. 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  
18 影響についての調査