

（案）

動物用医薬品評価書

チアムリン

2013年1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)	7
(4) 薬物動態試験 (ラット及び豚)	9
(5) 薬物動態試験 (鶏)	9
(6) 薬物動態試験 (鶏及び七面鳥)	10
2. 残留態試験	10
(1) 残留試験 (ウサギ)	10
(2) 残留試験 (豚)	10
(3) 残留試験 (鶏)	15
(4) 残留試験 (卵)	18
(5) 残留試験 (七面鳥)	18
3. 遺伝毒性試験	19
4. 急性毒性試験	20
5. 亜急性毒性試験	21
(1) 30日間亜急性毒性試験 (ラット、経口投与)	21
(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット、経口投与)	21
(3) 26週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	21
(4) 26週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)	22
(5) 28日間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) 〈参考データ〉	22
6. 慢性毒性及び発がん性試験	23

1	(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ、経口投与）.....	23
2	(2) 122週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、混餌投与）.....	24
3	(3) 30か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）.....	24
4	7. 生殖発生毒性試験.....	25
5	(1) 3世代生殖発生毒性試験（ラット、混餌投与）.....	25
6	(2) 生殖毒性試験（ラット、経口投与）.....	25
7	(3) 生殖毒性試験（豚、混餌投与）.....	26
8	(4) 発生毒性試験（ラット、経口投与）.....	26
9	(5) 発生毒性試験（ウサギ、経口投与）.....	27
10	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）.....	27
11	9. ヒトにおける知見.....	28
12	10. 一般薬理試験（マウス、ラット、イヌ及びアカゲザル）.....	28
13	11. その他の試験.....	29
14	(1) 眼粘膜刺激性試験（ウサギ）.....	29
15		
16	III. 食品健康影響評価.....	29
17	1. 諸外国における評価.....	29
18	(1) EMEAにおける評価.....	29
19	(2) FDAにおける評価.....	30
20	2. 食品健康影響評価.....	30
21	(1) 毒性学的ADIについて.....	30
22	(2) 微生物学的ADIについて.....	30
23	(3) ADIの設定について.....	31
24		
25	・ EMEA及びFDAにおける各種試験の無毒性量等の比較.....	32
26	・ 別紙：検査値等略称.....	34
27	・ 参照.....	35
28		
29		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

〈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
2013年 1月 16日 第65回肥料・飼料等専門調査会

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理*）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 浏子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

〈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)	(2011年10月1日から)
唐木 英明（座長）	唐木 英明（座長）
酒井 健夫（座長代理）	津田 修治（座長代理）
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 舘田 一博
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 山中 典子
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 吉田 敏則
下位 香代子 元井 葎子	下位 香代子
高木 篤也 吉田 敏則	高橋 和彦

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

2 I. 評価対象動物用医薬品の概要

3 1. 用途

4 抗菌剤

5

6 2. 有効成分の一般名

7 和名：チアムリン

8 英名：Tiamulin

9

10 3. 化学名

11 IUPAC

12 英名：(4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*aR*,10*R*)-5-Hydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-1-oxo-6
13 -vinyldecahydro-3*a*,9-propanocyclopenta[8]annulen-8-yl
14 {[2-(diethylamino)ethyl]sulfanyl}acetate

15

16 CAS (No. 55297-95-5)

17 英名：(3*aS*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9*aR*,10*R*)-[[2-(Diethylamino)ethyl]thio]acetic acid
18 6-ethenyldecahydro-5-hydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-1-oxo-3*a*,9-propano-
19 3*aH*cyclopentacycloocten-8-yl ester

20

21 4. 分子式

22 $C_{28}H_{47}NO_4S$

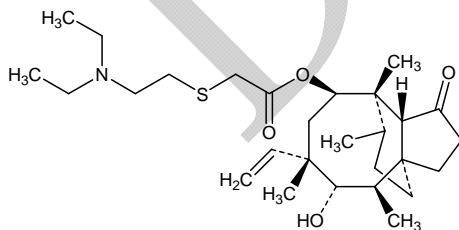
23

24 5. 分子量

25 493.74

26

27 6. 構造式



28

(参照 2) [MERCK INDEX]

29

30 7. 使用目的及び使用状況

31 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
32 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
33 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。

1 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
2 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]

3 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
4 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
5 して用いられる[動薬検データベース]。

6 ヒト用医薬品としては承認、使用されていない。

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

9 II. 安全性に係る知見の概要

10 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
11 性に関する主な知見を整理した。

12 検査値等略称は別紙に記載した。

14 1. 薬物動態試験

15 (1) 薬物動態試験 (ラット)

16 ラット (系統等不記載) に ³H 標識チアムリンを単回経口投与 (50 mg/kg 体重) 及び
17 単回静脈内投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

18 経口投与試験では、血中濃度は、投与 2~4 時間後に C_{max} (2.8~5 µg eq/mL) に達し
19 た。T_{1/2}は、α相が 45~60 分、β相が 3~4 日であった。投与量の約 100%が、尿、胆汁
20 及び糞中に排泄された。このうちの 92~100%は投与 2 日以内に排泄され、投与 3 日後
21 以降に排泄されたのは 1%未満であった。尿中には投与量の 15~30%が、胆汁中には投
22 与量の 45~63%が排泄された。吸収率は 75%以上であった。肝臓、腎臓、脂肪及び筋
23 肉中の放射活性は、投与 1 日後にそれぞれ 2.8、1.5、0.2 及び 0.2 ppm eq で、投与 11
24 日後にはそれぞれ 0.5、0.4、0.1 及び 0.1 ppm eq に減少した。

25 また、静脈内投与試験では、吸収率は 85%以上で、投与量の約 91%が尿、胆汁及び糞
26 中に排泄された。

27 経口投与における生物学的利用率は、静脈内投与と比較して 95~100%であった。ラ
28 ットの尿中には、数種類の代謝物及び少量の未変化体がみられた。(参照 3、4) [EMEA(1)-3、
29 p1、チアムリン概要 IX-4、5 表IX-1、p68~69]

32 (2) 薬物動態試験 (イヌ)

33 イヌに ³H 標識チアムリンを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) 及び単回静脈内投与 (3
34 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

35 経口投与において、血中濃度は投与 40~60 分後に C_{max} (2.6 µg eq/mL) に達し、T_{1/2}
36 は、α相が 5.5 時間 (0.67~12 時間)、β相が 7.5 日 (3~10 日) であった。吸収率は 80%
37 以上であった。

38 投与経路に関係なく、投与量の 55~72%が糞中に、14~36%が尿中に、投与後 10 日

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 に排泄された。総排泄量の95%が最初の3日間に排泄された。抗菌活性を示したのは排
2 泄物中の約7%のみであった。チアムリンは肝臓で大部分が代謝され、代謝物の67%に
3 は抗菌活性がみられなかった。(参照3、4) [EMEA(1)-3、p1、チアムリン概要 IX-4 表IX-1、p67~69]

4
5 事務局：微生物学的ADIの利用率の根拠として用いられているものと思われます。

6
7 イヌに³H標識チアムリンを5日間経口投与(10 mg/kg 体重/日)し、最終投与10日
8 後の組織中濃度を測定した。

9 その結果、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中濃度は、それぞれ1.34、0.28、0.097及び0.13
10 ppm eqであった。これらの組織に抗菌活性は認められなかった。(参照4) [チアムリン概
11 要 IX-4 表IX-1、p67~69]

12 (3) 薬物動態試験(豚)

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

15 最終投与10及び25日後の³H及び¹⁴Cの組織中濃度を表1に示した。

16 吸収率は約90%であった。³Hは、平均95%が尿及び糞中に排泄された。³H+¹⁴C標識
17 投与群における¹⁴Cの排泄は平均79%であった。

18 (参照4) [チアムリン概要 IX-4 表IX-1、p67~69]

19
20
21 表1 豚における³H+¹⁴C標識又は³H標識チアムリンを10日間経口投与
22 (10 mg/kg 体重/日)後の組織中濃度(ppm eq)

試料	最終投与後日数(日)			
	10		25	
	³ H	¹⁴ C	³ H	¹⁴ C
肝臓	0.93	2.2	0.17	0.48
腎臓	0.05	0.60	0.01	0.22
脂肪	0.07	0.72	0.04	0.91
筋肉	0.03	0.72	0.01	0.43

23
24 豚(雌雄各2頭/群)に³H+¹⁴C標識チアムリン塩基を10日間経口投与(5 mg/kg 体
25 重/日)し、薬物動態試験が実施された。

26 投与量の約35%が尿中に、約65%が糞中に排泄された。

27 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、
28 600、720及び720 µg eq/kg、最終投与25日後ではそれぞれ480、220、430及び910 µg
29 eq/kgであった。(参照3) [EMEA(1)-18、p4]

30
31 豚に³H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
32 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

1 かった。

2 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
3 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
4 20,000、900、200 及び 400 $\mu\text{g eq/kg}$ であった。(参照 3) [EMEA(1)-18、p4]

5
6 豚に ^3H 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
7 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、
8 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
9 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]

10
11 豚 (5 及び 7 頭/群) にチアムリンを単回経口投与 (5 及び 10 mg/kg 体重) し、投与
12 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後の血清中濃度をバイオアッセイにより測定した。

13 血清中濃度は、両投与群とも投与 2 時間後に C_{max} に到達し、その濃度は 5 及び 10
14 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 0.29 及び 0.42 $\mu\text{g/mL}$ であった。血中からの消失は、5 mg/kg
15 体重投与群では投与 8 時間後には定量限界以下となりその半減期は求められなかった。
16 10 mg/kg 体重投与群では、 $T_{1/2}$ は 2.8 時間で、投与 12 時間後に定量限界以下になった。
17 AUC は投与量と高い相関が認められた。(参照 4) [チアムリン概要 IX-1、p65~66]

18
19 豚に非標識チアムリンを単回経口投与 (10、25 及び 50 mg/kg 体重/日) した結果、血
20 中濃度は投与 2~4 時間後に C_{max} に達した。(参照 4) [チアムリン概要 IX-4 表IX-1、p68~69]

21
22 豚 (交雑種、100 日齢、去勢雄 4 頭及び雌 2 頭) にチアムリンを単回筋肉内投与 (10
23 mg(力価)/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。血液、尿及び糞中濃度の測定には去
24 勢雄 3 頭を、分布試験には去勢雄 1 頭及び雌 2 頭を用いた。血清中濃度は、投与前、投
25 与 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後に、糞及び尿中濃度は、投与前、投与後 0~3、3
26 ~6、6~12、12~24 及び 24~48 時間にそれぞれ試料を採取し測定した。また、分布試
27 験では、投与 6 時間後の筋肉、脂肪、心臓、肝臓、腎臓、肺、胆汁及び血液 (血清) を
28 採取し、血清及び組織中濃度を測定した。

29 血清中濃度は、全例が投与 1 時間後に C_{max} (平均 0.209 $\mu\text{g(力価)/mL}$) に達し、投与
30 24 時間後には全例が検出限界以下となった。

31 尿中排泄では、投与 3 時間後以降に高濃度 (平均 5 $\mu\text{g(力価)/mL}$) の排泄が観察され、
32 投与 12 時間後まで高濃度が持続した。投与後 0~3 時間では全例が、投与後 24~48 時
33 間では 2 頭が検出限界以下であった。投与後 48 時間の尿中排泄率は 1.1~2.0%であった。

34 糞中排泄では、1 例が投与後 12~24 時間にピークを示した後、投与後 24~48 時間に
35 検出限界以下となったが、他の 2 例では投与 48 時間後以降も排泄が継続する傾向が示さ
36 れた。投与後 48 時間の糞中排泄率は投与量の 0.13%以下であった。

37 また、投与 6 時間後の血液及び組織中分布濃度は、肺で最も高く (平均約 5.5 $\mu\text{g(力価)/g}$)
38 以下、胆汁 (2.9 $\mu\text{g(力価)/g mL}$)、肝臓、腎臓、血清、脂肪、筋肉、心臓の順であった。

39 (表 2) (参照 5) [チアムリン注射液概要 X-5、p293~297]

40

1 専門委員コメント

2 297 表 X-2 に数値データがあるので、値を表で載せてはいかがでしょうか。

3
4 表 2 豚におけるチアムリン単回筋肉内投与 (10 mg(力価)/kg 体重) 6 時間後の血液
5 及び組織内分布 (ug(力価)/g 又は mL)

試料	肝臓	腎臓	心臓	肺	血清	胆汁	筋肉	脂肪
平均値	0.417	0.256	0.090	5.477	0.226	2.942	0.098	0.179

6
7 (4) 薬物動態試験 (ラット及び豚)

8 ラット及び豚を用いた ³H 標識チアムリンの経口投与試験が実施され、NMR-MS (核
9 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
10 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%を超える代謝物はな
11 かった。(参照 3) [EMEA(1)-18、p4]

12
13 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、
14 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、
15 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。

16 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
17 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
18 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
19 134-644、p385]

20
21 (5) 薬物動態試験 (鶏)

22 鶏に ³H+¹⁴C 標識チアムリンを 3 日間飲水投与 (250 mg/L) し、薬物動態試験が実施
23 された。

24 投与量の平均 85%が糞中に認められ、このうちの 90%が投与後 2 日に排泄された。

25 最終投与 3 及び 5 日後の組織中濃度を表 3 に示した。(参照 4) [チアムリン概要 IX-4 表
26 IX-1、p67~69]

27
28 表 3 鶏における ³H+¹⁴C 標識チアムリン 3 日間飲水投与 (250 mg/L) ~~経口投与 (250~~
29 ~~mg/kg 体重/日)~~後の組織中濃度 (ppm eq)

試料	最終投与後日数 (日)			
	3		5	
	³ H	¹⁴ C	³ H	¹⁴ C
肝臓	1.27	1.91	0.56	1.06
腎臓	0.43	1.09	0.22	0.66
脂肪	0.40	1.0	0.24	0.9
筋肉	0.04	0.41	0.05	0.39
皮膚	0.63	1.13	0.44	0.93

1
2 鶏（5羽/群）にチアムリンを単回経口投与（25及び50 mg/kg 体重）し、投与0.5、
3 1、2、4、8、12及び24時間後の血清中濃度をバイオアッセイにより測定した。

4 血清中濃度は、両投与群とも投与2~~〜~~4時間後に C_{max}に到達し、その濃度は25及び
5 50 mg/kg 体重投与群でそれぞれ3.5及び5.0 µg/mLであった。T_{1/2}はそれぞれ約2.9及
6 び4.5時間で、投与24時間後には定量限界以下になった。また、AUCは投与量にほぼ
7 比例した。（参照4）[チアムリン概要 IX-1、p65~66]

8 9 専門委員コメント

10 報告書の本文では、2~4時間となっていますが、平均値での議論なので、グラフより
11 2時間後が良いと思います。

12 13 (6) 薬物動態試験（鶏及び七面鳥）

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

16 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
17 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）
18 [EMEA(1)-19、p5]

19 20 2. 残留態試験

21 (1) 残留試験（ウサギ）

22 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/
23 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
24 部組織における加水分解されて8-α-ヒドロキシムチリンとなる残留物の合計を
25 GLC-ECDにより測定した（定量限界：20 µg/kg）。

26 ウサギの腎臓における8-α-ヒドロキシムチリンの平均残留は最終投与直後で35 µg/kg
27 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
28 は最終投与直後で529 µg/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
29 283、127、63及び37 µg/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
30 未満であった。（参照7）[EMEA(2)-2、p390]

31 32 (2) 残留試験（豚）

33 ① ガスクロマトグラフィ（GC）による残留試験

34 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-α-
35 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
36 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 µg eq/kgであった。

37 18日間投与試験における肝臓中8-α-ヒドロキシムチリンの平均濃度は、投与12、16、
38 20及び24時間後でそれぞれ184、256、214及び175 µg eq/kgであった。（参照3）

39 [EMEA(1)-20、p5]

1 チアムリンを経口投与された豚の肝臓では、8- α -ヒドロキシムチリンに加水分解され
 2 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
 3 れぞれ3.5、3.6及び5.7%であった。（参照3）[EMEA(1)-20、p5]

4
 5 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
 6 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、
 7 5及び6日後に肝臓中の8- α -ヒドロキシムチリンをGCにより測定した。

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

9
 10 表4 豚におけるチアムリン5日間飲水投与（10.5 mg/lb 体重/日）後の肝臓中の
 11 8- α -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

12 n=4

13
 14 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
 15 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
 16 留マーカーである8- α -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
 17 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。

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

19
 20 表5 豚におけるフマル酸チアムリン14日間混餌投与（200 ppm）後の肝臓中の
 21 8- α -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

22 n=4

23
 24 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
 25 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- α -ヒドロ
 26 キシムチリン濃度を測定した。

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

28
 29 表6 豚におけるチアムリン10日間混餌投与（10 ppm）後の肝臓中の
 30 8- α -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

1 n=8

2
3 ② 放射標識を用いた残留試験

4 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。

5 ³H 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
6 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、
7 150、55及び150 µg eq/kgであった。

8 ³H 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
9 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、
10 618、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
11 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
12 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
13 び45%に相当した。（参照3）[EMEA(1)-20、p5]

14
15 ③ バイオアッセイによる残留試験

16 豚（ランドレース種、雌雄、3頭/時点/投与群、3頭/対照群）にチアムリン製剤を10
17 日間強制経口投与（チアムリンとして10及び30 mg(力価)/kg 体重/日、対照群にはコー
18 ンスターチを投与）し、残留試験が実施された。最終投与1、2、3、6及び7日後に組
19 織（大腿筋、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸、肺及び脂肪）中のチアムリン濃度をバイオ
20 アッセイにより測定した（検出限界、脂肪以外:0.04 µg(力価)/g、脂肪:0.08 µg(力価)/g）。

21 結果を表7に示した。

22 チアムリンが検出されたのは、肝臓及び肺のみであった。

23 10 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、肝臓からは最終投与2日後まで、肺からは最終投
24 与1日後のみチアムリンが検出され、最終投与3日後以降は全例が検出限界以下であっ
25 た。30 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、肝臓からは最終投与3日後まで、肺からは最終
26 投与2日後までチアムリンが検出され、最終投与6日後以降は全例が検出限界以下であ
27 った。（参照4）[チアムリン概要 XII、p81~83、残留試験2、p103~119]

28
29 表7 豚におけるチアムリン製剤10日間強制経口投与後の組織中残留（µg(力価)/g）

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	試料	最終投与後経過日数（日）				
		1	2	3	6	7
10	大腿筋	ND	ND	—	—	—
	肝臓	0.268	0.025	ND	ND	ND
	腎臓	ND	ND	—	—	—
	心臓	ND	ND	—	—	—
	胃	ND	ND	—	—	—
	回腸	ND	ND	—	—	—
	肺	0.063	ND	ND	—	—
脂肪	ND	ND	—	—	—	

30	大腿筋	ND	ND	ND	ND	ND
	肝 臓	0.364	0.137	0.050	ND	ND
	腎 臓	ND	ND	ND	—	—
	心 臓	ND	ND	ND	—	—
	胃	ND	ND	ND	—	—
	回 腸	ND	ND	ND	—	—
	肺	0.054	0.016	ND	ND	ND
	脂 肪	ND	ND	ND	—	—

1 n=3 ND : 検出限界以下 — : 測定せず

2 検出限界 (大腿筋、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸、肺) : 0.04 µg(力価)/g、脂肪 : 0.08 µg(力価)/g

3

4 豚 (雌雄、3頭/時点/投与群、3頭/対照群) にチアムリン製剤を水溶液で5日間経口投
5 与 (8 mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与1、5及び6日後に組織 (筋
6 肉、肝臓、腎臓及び脂肪) 中のチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した (定量
7 限界 : 0.1 µg/g)。

8 結果を表8に示した。

9 最終投与1日後では、肝臓の全例から検出され、脂肪及び腎臓からは各1例から残留
10 が検出された。筋肉からは検出されなかった。最終投与5及び6日後には、いずれの組
11 織からも残留は検出されなかった。(参照4) [チアムリン概要 X II 5, p81、残留試験 4, p185~243]

12

13 表8 豚におけるチアムリン5日間経口投与 (8 mg/kg 体重/日) 後の組織中残留 (ppm)

試料	最終投与後経過日数 (日)		
	1	5	6
筋 肉	ND	ND	ND
腎 臓	ND ~ 0.1*1	ND	ND
脂 肪	ND ~ 0.47*2	ND	ND
肝 臓	0.44 ~ 0.48	ND	ND

14 *1 : 1/3 例が 0.1 ppm *2 : 1/3 例が 0.47 ppm ND : 検出限界以下

15

16 豚 (交雑種、2.5 か月齢、去勢雄3頭/時点/投与群、1頭/対照群) にチアムリン製剤を
17 24時間間隔で2回筋肉内投与 (10 mg(力価)/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。最
18 最終投与1、7、14、21及び28日後に血清及び組織 (肝臓、腎臓、心臓、小腸、筋肉、脂
19 肪及び投与部位周囲筋肉) 中のチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した (検出
20 限界 : 0.02 µg(力価)/g 又は mL)。

21 結果を表9に示した。

22 第2回投与1日後のチアムリンの分布濃度は、投与部位周囲筋肉で最も高く、以下肝
23 臓、筋肉、脂肪、小腸、腎臓、心臓、血清の順であった。投与部位周囲筋肉中からは第2
24 回投与7日後まで残留が検出され、第2回投与14日後には検出限界未満になったが、他
25 の試料では、第2回投与1日後にはわずかな残留がみられたが、第2回投与7日後には

1 全例が検出限界未満になった。(参照 5) [チアムリン注射液概要 XII-1~3、p301~303、残留試験
2 1、p309~327]

3
4 表 9 豚におけるチアムリン製剤 24 時間間隔で 2 回筋肉内投与 (10 mg(力価)/kg
5 体重/回) 後の組織中残留 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は mL)

試料	第 2 回投与後経過日数 (日)				
	1	7	14	21	28
肝臓	0.414	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.084	ND	ND	ND	ND
心臓	0.058	ND	ND	ND	ND
小腸	0.122	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.317	ND	ND	ND	ND
脂肪	0.143	ND	ND	ND	ND
血清	ND~0.050	ND	ND	ND	ND
投与部位周囲筋肉	1323.004	0.120	ND	ND	ND

6 n=3 ND : 検出限界 (0.02 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は mL) 未満

7
8 豚 (LW・WL 種、約 ~~7080~~ 日齢、去勢雄 3 頭/時点/投与群、6 頭/対照群) にチアムリ
9 ン製剤を 24 時間間隔で 2 回筋肉内投与 (10 及び 30 mg(力価)/kg 体重/回) し、残留試験
10 が実施された。最終投与 1、7、14、21 及び 28 日後に血清及び組織 (筋肉、脂肪、心臓、
11 肝臓、腎臓及び小腸) 中のチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界 :
12 0.02 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は mL)。

13 結果を表 10 に示した。

14 10 mg(力価)/kg 体重/回投与群では、第 2 回投与 1 日後のみの試料で、濃度の高い方か
15 ら、投与部位周囲筋肉、肝臓、脂肪、腎臓、小腸の順に検出され、血清、筋肉及び心臓
16 は検出限界未満であった。

17 30 mg(力価)/kg 体重/回投与群では、第 2 回投与 1 日後の全例で、濃度の高い方から、
18 投与部位周囲筋肉、肝臓、脂肪、血清、腎臓、小腸、心臓、筋肉の順に検出された。第 2
19 回投与 7 日後でも肝臓の全例、投与部位筋肉の 2 例及び小腸の 1 例に残留が認められた
20 が、その他はすべて検出限界未満となった。(参照 5) [チアムリン注射液概要 XII-4~5、p304~307、
21 残留試験 2、p329~345]

1 表 10 豚におけるチアムリン製剤 24 時間間隔で 2 回筋肉内投与後の組織中残留
 2 (μg(力価)/g 又は mL)

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	試料	第 2 回投与後経過日数 (日)				
		1	7	14	21	28
10	肝臓	0.449	ND	ND	ND	ND
	腎臓	0.149	ND	ND	ND	ND
	心臓	ND	ND	ND	ND	ND
	小腸	0.070	ND	ND	ND	ND
	筋肉	ND	ND	ND	ND	ND
	脂肪	0.190	ND	ND	ND	ND
	血清	ND	ND	ND	ND	ND
	投与部位 周囲筋肉	6.240	ND	ND	ND	ND
30	肝臓	1.502	0.148	ND	ND	ND
	腎臓	0.355	ND	ND	ND	ND
	心臓	0.154	ND	ND	ND	ND
	小腸	0.284	ND~0.101	ND	ND	ND
	筋肉	0.126	ND	ND	ND	ND
	脂肪	0.657	ND	ND	ND	ND
	血清	0.561	ND	ND	ND	ND
	投与部位 周囲筋肉	703.914	ND~0.034	ND	ND	ND

3 n=3 ND : 検出限界 (0.02 μg(力価)/g 又は mL) 未満

4
 5 豚 (LWD 種、14 週齢、3 頭/時点) にチアムリン製剤を 2 週間間隔で 2 回筋肉内投与
 6 (10 mg(力価)/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。最終投与 1、7 及び 14 日後に血
 7 清及び組織 (肝臓、腎臓、肺、大腸、筋肉、脂肪及び投与部位周囲筋肉) 中のチアムリ
 8 ン濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.02 μg(力価)/g 又は mL)。

9 その結果、第 2 回投与 1 日後のチアムリン濃度は投与部位周囲筋肉が最も高く (4.489
 10 μg(力価)/g)、次いで肝臓 (0.405995 μg(力価)/g)、肺 (0.902 μg(力価)/g)、脂肪 (0.217 μg(力
 11 価)/g)、大腸 (0.134 μg(力価)/g)、腎臓 (検出限界未満~0.105 μg(力価)/g)、筋肉 (検出
 12 限界未満~0.055 μg(力価)/g)、血清 (すべて検出限界未満) の順であった。投与 7 日後以
 13 降は全例が検出限界未満となった。(参照 5) [チアムリン注射液 残留試験 3、p347~355]

14
 15 (3) 残留試験 (鶏)

16 ① 放射標識を用いた残留試験

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

19 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、

1 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
2 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
3 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
4 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の
5 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-ヒドロキシムチリン
6 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カ
7 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度
8 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 未満であっ
9 た。(参照 3) [EMEA(1)-21、p5]

10
11 肉用鶏に ³H 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、
12 LSC により組織中残留を測定した。

13 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
14 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
15 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
16 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
17 約 7、3 及び 2%であった。(参照 3) [EMEA(1)-23、p6]

18 19 ② バイオアッセイによる残留試験

20 鶏 (ハバード種、雌雄、3羽/時点/投与群、3羽/対照群) にチアムリン製剤を 5 日間強
21 制経口投与 (チアムリンとして 50 及び 150 mg(力価)/kg 体重/日、対照群には乳糖を投
22 与) し、残留試験が実施された。50 mg(力価)/kg 体重/日投与群では最終投与 1、2、3、
23 5 及び 6 日後に、150 mg(力価)/kg 体重/日投与群では最終投与 1、2、3、6、7 及び 8 日
24 後に組織 (胸筋、腹腔内脂肪、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸及び肺) 中のチアムリン濃
25 度をバイオアッセイにより測定した (検出限界、脂肪以外 : 0.04 µg(力価)/g、脂肪 : 0.08
26 µg(力価)/g)。

27 結果を表 11 に示した。

28 50 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、肺からは最終投与 3 日後まで、肝臓、腎臓及び回
29 腸からは最終投与 2 日後まで、胃からは最終投与 1 日後のみチアムリンが検出されたが、
30 最終投与 5 日後以降は全組織が検出限界以下であった。

31 150 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、胸筋、肝臓、回腸及び肺からは最終投与 6 日後
32 まで、腎臓、心臓、胃及び脂肪からは最終投与 3 日後までチアムリンが検出されたが、
33 最終投与 7 日後以降は全組織が検出限界以下であった。(参照 4) [チアムリン概要 X II
34 p77~80、残留試験 1、p85~102]

1 表 11 鶏におけるチアムリン製剤 5 日間強制経口投与後の平均組織中残留 (µg(力価)/g)

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	試料	最終投与後経過日数 (日)				
		1	2	3	5	6
50	胸筋	ND	ND	ND	ND	ND
	肝臓	0.218	0.086	ND	ND	ND
	腎臓	0.134	0.037	ND	ND	ND
	心臓	ND	ND	ND	ND	ND
	胃	0.327	ND	ND	ND	ND
	回腸	0.176	0.080	ND	ND	ND
	肺	1.381	0.922	0.115	ND	ND
	脂肪	ND	ND	ND	ND	ND
150	大腿筋	0.093	0.075	0.056	—	0.029
	肝臓	0.644	0.363	0.110	—	0.014
	腎臓	0.416	0.077	0.035	—	ND
	心臓	0.023	ND	0.035	—	ND
	胃	0.076	ND	0.014	—	ND
	回腸	0.604	0.101	0.147	—	0.042
	肺	3.911	0.555	0.594	—	0.049
	脂肪	0.130	ND	0.183	—	ND

2 n=3 ND : 検出限界以下 — : 測定せず

3 150 mg(力価)/kg 体重/日投与群の最終投与 7 及び 8 日後はいずれも ND

4 検出限界 (胸筋、肝臓、腎臓、心臓、胃、回腸、肺) : 0.04 µg(力価)/g、脂肪 : 0.08 µg(力価)/g

5

6 鶏 (5 週齢、雌雄、9 羽²/時点/投与群、11 羽/対照群) にチアムリン製剤を 5 日間飲水
7 投与 (平均 22.3 mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与 0、5、6、7 及
8 び 8 日後に組織 (皮下脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓) 中のチアムリン濃度をバイオアッセ
9 イにより測定した (定量限界 : 0.1 µg/g)。

10 その結果、最終投与 0 日後に肝臓の全例から残留 (平均 2.5 µg/g) が認められた。最
11 最終投与 5 日後以降には、いずれの組織からも残留は検出されなかった。(参照 4) [チアム
12 リン概要 XII、p77、残留試験 3、p121~183]

13

14 鶏にチアムリンを 5 日間飲水投与 (250 mg/L) し、残留試験が実施された。最終投与
15 0、1 及び 2 日後に組織 (肝臓、皮下脂肪、腎臓及び筋肉) 中のチアムリン濃度をバイオ
16 アッセイにより測定した。

17 結果を表 12 に示した。(参照 4) [チアムリン概要 IX-4-5 表IX-1、p68~69]

18

² 3 羽の組織を集めて 1 プール検体とした。

1 表 12 鶏におけるチアムリン 5 日間飲水投与 (250 mg/L) 後の組織中残留 (ppm)

試料	最終投与後経過日数 (日)		
	0 (最終投与当日)	1	2
肝 臓	3~16	0.15~0.58	0.1~0.13
皮下脂肪	0.1	ND	ND
腎 臓	7~27	ND	ND
筋 肉	ND	ND	ND

2 ND : 検出限界以下

3
4 (4) 残留試験 (卵)

5 卵用鶏に ^3H 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、
6 卵中の残留を SC で測定した。

7 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
8 $\mu\text{g eq/kg}$ であり、卵白中ではそれぞれ 8,000、9,400 及び 7,900 $\mu\text{g eq/kg}$ であった。8- α -
9 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
10 6 日後には 70 $\mu\text{g /kg}$ となり、卵白中では、それぞれ 60、110 及び 50 $\mu\text{g/kg}$ であった。
11 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
12 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
13 $\mu\text{g/kg}$ であり、卵白でそれぞれ 4,000、4,100 及び 4,000 $\mu\text{g/kg}$ であった。チアムリンを
14 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
15 割合は、約 50% であった。(参照 3) [EMEA(1)-22、p6]

16
17 (5) 残留試験 (七面鳥)

18 ① GC による残留試験

19 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-
20 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
21 試料として実施された。

22 その結果、筋肉中の 8- α -ヒドロキシムチリン残留は 50 $\mu\text{g/kg}$ 未満であった。皮膚/脂
23 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- α -ヒドロキシムチリンが検出
24 され、その濃度はそれぞれ 72、90 及び 71 $\mu\text{g/kg}$ であった。最終投与 2 日後には皮膚/
25 脂肪の全例で 8- α -ヒドロキシムチリン残留は 50 $\mu\text{g/kg}$ 未満となった。肝臓中における
26 8- α -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
27 後でそれぞれ 905、518、527、253 及び 228 $\mu\text{g/kg}$ であった。七面鳥の組織において
28 8- α -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)

29 [EMEA(1)-24、p6、EMEA(3)-2、p424]

30
31 ② 放射標識を用いた残留試験

32 七面鳥に ^3H 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
33 中残留を測定した。

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、3,150 及び 4,600 µg eq/kg であった。同時点における 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/脂肪でそれぞれ 8,300、110 及び 120 µg/kg であった。8-α-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、11) [EMEA(1)-25、p6、EMEA(3)-3、p424]

3. 遺伝毒性試験

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、チアムリン概要VI、p60~62、チアムリン注射液概要VI、P285~289]

表 13 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	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、50、100、500 µg/plate (± ± S9)	陰性	[チアムリン注射液概要VI]
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> B/r WP2 <i>try</i> ⁻ 、B/r WP2 <i>try-hcr</i> ⁻	0、30、100、300 µg/plate (± ± S9)	陰性	[チアムリン概要VI]
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> M45、H17	50、500、5,000 µg/disk (± ± S9)	陰性	[チアムリン注射液概要VI]
	DNA 損傷 修復試験 -(UDS)	<i>B. subtilis</i> M45、H17	6,000 µg/disk (± ± S9)	陰性	[チアムリン概要VI]
	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	[EMEA(1)-13]
<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	[EMEA(1)-13]

—：不記載

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。

1 4. 急性毒性試験

2 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
3 筋肉内の各投与経路により調べられている。

4 結果を表 14 に示した。(参照 3、4、5、12) [EMEA(1)-4、p2、チアムリン概要IV-2-3、p45~47、
5 チアムリン注射液概要IV-1、p275、オーストラリア資料、p429]

6

7 表 14 チアムリンの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		参照
		雄	雌	
マウス	経口	740 (649~844)	690 (595~800)	[チアムリン概要IV-2、3]
		710 (620~810)		
		1,305 (1,069.7~1,592.1)	1,300 (1,120.7~1,508.0)	[チアムリン注射液概要IV-1]
		770	650	[EMEA(1)-4]
		841		[オーストラリア資料]
	皮下	1,150 (1,066~1,241)	1,100 (1,000~1,210)	[チアムリン概要IV-2、3]
		1,020 (930~1,130)		
		1,175 (839.3~1,645.0)	960 (752.9~1224.0)	[チアムリン注射液概要IV-1]
		521		[オーストラリア資料]
	静脈内	58 (54~62)	52 (49~55)	[チアムリン概要IV-2、3]
		49 (45~52)		[オーストラリア資料]
		約 50		[EMEA(1)-4]
腹腔内	320 (280.7~364.8)	280 (241.4~324.8)	[チアムリン注射液概要IV-1]	
ラット	経口	2,800 (3,220~3,435)	2,650 (2,304~3,048)	[チアムリン概要IV-2、3]
		2,230 (1,960~2,540)		[オーストラリア資料]
		3,050 (2,550~3,672)	3,073 (2,364~3,995)	[チアムリン注射液概要IV-1]
		2,740	1,830	[EMEA(1)-4]
	皮下	3,060 (2,833~3,305)	2,900 (2,698~3,118)	[チアムリン概要IV-2、3]
		4,380 (3,860~4,980)		[オーストラリア資料]
		>3,000	>3,000	[チアムリン注射液概要IV-1]
	静脈内	33 (28~38)	28 (24~32)	[チアムリン概要IV-2、3]
		20 (18~21)		[オーストラリア資料]
		19~20		[EMEA(1)-4]
腹腔内	218.0 (191.2~248.5)	230.0 (193.3~273.7)	[チアムリン注射液概要IV-1]	
鶏	経口	1,550 (1,430~1,680)		[チアムリン概要IV-2、3]
	静脈内	25 (23~28)		
	筋肉内	250 (220~290)		

8 () : 95%信頼限界

9

5. 亜急性毒性試験

(1) 30 日間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）

ラット（Wistar 系、5 週齢、雌雄各 20 匹数/群）にチアムリンを 30 日間経口投与（0、30、90 及び 270 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。なお、最終投与後 28 日間の回復期間が設定された。

その結果、病理組織学的検査で、270 mg/kg 体重/日投与群で肝臓に脂肪浸潤変性がみられた以外、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量等のいずれの検査項目においても投与に起因する影響はみられなかった。回復期間後は対照群と同程度に回復した。（参照 4）[チアムリン概要 V-2~3 表V-1、p51~54]

本試験における NOAEL は、90 mg/kg 体重/日と考えられた。

専門委員コメント

以下、脂肪変性や脂肪化に統一してはどうでしょうか。

事務局：「脂肪変性」に統一しています。

(2) 13 週間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）

ラット（Wistar 系、5 週齢、雌雄各 20 匹数/群）にチアムリンを 13 週間経口投与（0、30、60、90 及び 270 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。なお、最終投与後 5 週間の回復期間が設定された。

一般状態、摂餌量、飲水量、尿検査及び血液学的検査に投与に起因する影響はみられなかった。

体重では、270 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に増加抑制がみられた。

血液生化学的検査では、90 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、AST、ALT 及び ALP が増加した。

臓器重量では、90 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓重量が増加した。

剖検では、270 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓に淡黄混濁色斑がみられ、病理組織学的検査では、270 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の脂肪変性がみられた。電顕的には肝細胞に脂肪滴、ペルオキシゾーム、ライソゾームの増加、細胞基質濃縮がみられた。

また、回復期間後は対照群と同程度に回復した。（参照 4）[チアムリン概要 V-2~3 表V-1、p51~54]

本試験における NOAEL は、60 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 26 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

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 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/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、対照群と同様チアムリン無添加の餌を投与した。

1 180 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
2 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**
3 **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
4 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
5 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]

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

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

8 **専門委員コメント**

9 **NOAEL は 30 mg/kg 体重/日で良いと思います。**

10 (4) 26 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

11
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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**
18 の 4 又は 8 週間に投与した。

19
20 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
21 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
22 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
23 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]

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

25 **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)**

26 **専門委員コメント**

27 **18 行目、当初「脂肪沈着物」としていたものについて「変性」「沈着」2 つの意見を**
28 **いただいております。(事務局：原文は「deposits」となっております。)**

29 (5) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) (参考データ)

30
31 ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 17 匹/群)にチアムリンを 28 日間皮下投与(0、20、
32 40 及び 80 mg/kg 体重/日、ゴマ油に溶解して投与)し、亜急性毒性試験が実施された。
33 なお、各群 7 匹には、最終投与後 28 日間の回復期間を設定した。

34 いずれの投与群においても死亡例はなかった。

35
36 一般状態では、80 mg/kg 体重/日投与群で、自発運動の低下及び接触刺激に対する過
37 敏反応がみられ、投与部位においては、20 mg/kg 体重/日投与群で投与部位皮膚の硬結
38 及び変色が、40 mg/kg 体重/日投与群で投与部位皮膚の硬結及び一部潰瘍化がみられ、
39 80 mg/kg 体重/日投与群では投与部位皮膚の潰瘍が多発した。

40 **体重は、**80 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度の摂餌量減少を伴う軽度の**体重**増加抑制

1 がみられた。

2 血液学的検査では、80 mg/kg 体重/日投与群で Hb、Ht、MCV 及び MCH が軽度に減
3 少し、~~並びに~~ WBC、網状赤血球数及び血小板数が軽度に増加した。

4 血液生化学的検査では、40 mg/kg 体重/日以上投与群で Alb の低下に伴う TP の軽度
5 の減少及び A/G 比の軽度の低下がみられ、80 mg/kg 体重/日投与群では、AST、ALT 及
6 び Chol. が軽度に増加した。

7 臓器重量では、80 mg/kg 体重/日投与群で肝臓、腎臓及び脾臓重量が軽度に増加した。

8 剖検では、対照群を含む全群の投与部位皮下に油状物質の貯留がみられ、40 mg/kg
9 体重/日以上投与群で投与部位皮下に潰瘍形成、その周辺に肉芽組織形成がみられ、皮膚、
10 皮下及び筋肉が癒着した。80 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の退色がみられた。

11 病理組織学的検査では、対照群を含む全群の投与部位皮下に嚢胞の形成がみられ、40
12 mg/kg 体重/日以上投与群で皮下組織の線維化及び炎症細胞の浸潤がみられた。40 mg/kg
13 体重/日投与群の雌及び 80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の脂肪~~変性化~~、並びに 80
14 mg/kg 体重/日投与群の雌で脾臓の髓外造血が増加した。

15 40 mg/kg 体重/日投与群でみられた血液生化学的検査所見、並びに 80 mg/kg 体重/日
16 投与群でみられた一般状態、体重及び摂餌量の変化、血液学的検査及び血液生化学的所
17 見 (WBC の増加 Alb の低下に伴う TP の軽度の減少及び A/G 比の軽度の低下)、並びに
18 脾臓の重量増加及び髓外造血は、いずれも投与部位の炎症反応又はそれに伴う生体の二
19 次反応と考えられた。

21 専門委員コメント

22 前回、一部修正しましたが、血液・血液生化学的検査の結果をみるとすべてを投与部
23 位の炎症の二次的変化とするのは無理がありますので、上のパラグラフ全体を削除して
24 はどうでしょうか。

26 回復期間後は、投与群は対照群と同程度に回復した。

27 (参照 5) [チアムリン注射液概要 V、p279~281]

29 6. 慢性毒性及び発がん性試験

30 (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)

31 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
32 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
33 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。

34 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
35 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
36 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
37 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
38 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。
39 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
40 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

1 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
2 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
3 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
4 考えられた。（参照 6） [FOI Summary:NADA 134-644、p382]

5 本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

6 **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）**

8 (2) 122 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、混餌投与）

9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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。

15 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
16 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
17 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量
18 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と
19 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。血液学的検査及
20 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、生物学的な意
21 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。いずれの腫瘍タイプ
22 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
23 Summary:NADA 134-644、p382~383]

24 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
25 た。

26 **事務局：EMEA 等の本文に「発がん性はみられなかった。」の記載はありません。**

28 **専門委員コメント**

29 **異なるという表現は他の表記に変更必要では。**

30 **偏差はわかりづらいので、「平均体重の変化に」などに修正したほうがよいかと思**
31 **います。**

32 **「発がん性はみられなかった。」と書いても良いと思います。**

34 (3) 30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）

35 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
36 及び催奇形性試験に用いた F_{1a} 由来のラット（CD:Charles River 系、雌雄各 65 匹/群）
37 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
38 ~~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
39 ~~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
40 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

1 に剖検に供した。

2 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
3 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
4 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
5 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)。
6 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
7 的傾向はみられなかった。(参照 3、6) [EMEA(1)-14、p3、FOI Summary:NADA 134-644、p383]

8 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
9 た。

10 事務局：EMEA 等の本文に「発がん性はみられなかった。」の記載はありません。

11 専門委員コメント

12 「発がん性はみられなかった。」と書いても良いと思います。

13 7. 生殖発生毒性試験

14 (1) 3 世代生殖発生毒性試験 (ラット、混餌投与)

15 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、
16 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
17 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
18 について調べ、試験終了時に、F₂ 親動物 (雌雄各 5 匹/群) 及び F_{3b} 離乳児動物 (雌雄各
19 10 匹/群) を剖検した。また、F_{3c} 世代を用いて催奇形性を調べた胎児について、体重測
20 定並びに外部及び内部奇形の検査が実施された。

21 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
22 時に剖検した F₂ 親動物及び F_{3b} 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
23 的所見に異常はみられなかった。F_{3c} 世代の胎児では、いずれの投与群においても、催奇
24 形性はみられなかった。(参照 6) [FOI Summary:NADA 134-644、p384]

25 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
26 性はみられなかった。

27 (2) 生殖毒性試験 (ラット、経口投与)

28 ラット (OFA 系、10 週齢、雄) にチアムリンを交尾前に 10 週間経口投与 (0、30、
29 55 及び 100 mg/kg 体重/日、2%ゼラチン溶液に懸濁で投与) し、無投与の未経産雌と交
30 尾させ、雄の生殖毒性試験が実施された。妊娠雌の半数を妊娠 13 日に安楽死の後検査し、
31 残りは出産及び哺育させた。出産 21 日後に親動物及び児動物ともに検査した。

32 その結果、投与に起因する毒性徴候はみられなかった。

33 雄の交尾率及び授胎率は正常であり、~~雌についても~~妊娠 13 日の雌及び出生児を哺育さ
34 せた雌のいずれにも異常な所見はみられなかった。

35 胚の着床前及び着床後死亡、並びに児の出生前、分娩時及び出生後死亡数は正常範囲
36 内であった。

37 以上より、チアムリンは雄ラットの授胎並びに出生前及び出生後の児の発育に対し影

1 響を及ぼさないと考えられた。(参照 4) [チアムリン概要 VI-1~2、p57~58]

2 3 専門委員コメント

4 動物の系統の記載は評価書内（できれば委員会として）で統一してください。

5
6 事務局：動物の系統は動物種の後に（ ）書きで記載するように統一しています。

7
8 ラット（OFA 系、10 週齢、雌）にチアムリンを経口投与（0、30、55 及び 100 mg/kg
9 体重/日、2%ゼラチン溶液に懸濁で投与）し、無投与の雄と 2 週間同居させ、~~雌の~~生殖発
10 生毒性試験が実施された。投与は交尾 2 週間前から妊娠及び哺育哺乳期間を通じて実施さ
11 れた。妊娠雌の半数を妊娠 13 日に安楽死の後検査し、残りは出産及び哺育させた。分娩
12 後出産21 日後に親動物及び児動物ともに検査した。

13 その結果、投与に起因する毒性徴候はみられなかった。

14 妊娠 13 日及び出産 21 日後の雌に異常はみられず、交尾率及び受胎率も正常範囲内
15 あった。

16 胚の着床前及び着床後死亡、並びに児の出生前、分娩時及び出生後死亡数は正常範囲
17 内であった。

18 以上より、チアムリンは雌ラットの受胎並びに出生前及び出生後の児の発育に対し影
19 響を及ぼさないと考えられた。(参照 4) [チアムリン概要 VI-2、p58]

20 21 (3) 生殖毒性試験（豚、混餌投与）

22 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。

23 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)
24 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
25 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
26 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
27 ~~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
28 たら。

29 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/
30 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)
31 [EMA(1)-10、p3]

32 33 (4) 発生毒性試験（ラット、経口投与）

34 ラット（OFA 系）の妊娠 6~15 日にチアムリンを経口投与（0、30、100 及び 300 mg/kg
35 体重/日、2%ゼラチン溶液に懸濁で投与）し、発生毒性試験が実施された。妊娠 21 日に
36 母動物の主要臓器を剖検し、黄体数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数等を、胎児に
37 ついては外表、内臓及び骨格異常奇形等について調べた。

38 一般状態では、300 mg/kg 体重/日投与群で、興奮及び粗毛といった軽度の毒性徴候が
39 みられた。

40 全ての検査項目において、結果は正常範囲内であり異常はみられなかった。

1 100 mg/kg 体重/日投与群以下では胚毒性及び催奇形性はみられなかった。なお、300
2 mg/kg 体重/日投与群で、軽度の胎児体重減少及び骨化遅延胎児数の増加がみられたが、
3 正常の範囲内であった。~~母動物の中毒発現によるものであり、胎児への直接作用ではな~~
4 ~~いと考えられた。~~（参照 4）[チアムリン概要 VI-2、p58]

5 本試験における母動物及び胎児毒性の NOAEL は母動物で100 mg/kg 体重/日、~~胎児~~
6 ~~で~~300 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

7 8 専門委員コメント

9 「チアムリン概要」と EMEA (p3、12) との見解が異なっています。

10 EMEA 同様、胎児の NOAEL は 100 mg/kg としたほうがよいのではないのでしょうか？母動
11 物毒性に起因した 300mg/kg 投与群で観察された「軽度の胎児体重減少および骨化遅延」
12 は、直接的な影響ではないにしても影響なしとするべきではないと考えます。

13 14 (5) 発生毒性試験（ウサギ、経口投与）

15 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
16 （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、発生毒
17 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、他の投与群では
18 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~~喫収部位数
19 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。

20 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~~
21 ~~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
22 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つたを妨げるような激しい~~
23 ~~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
24 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
25 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。

26 （参照 3、6）[EMEA(1)-11、p3、FOI Summary:NADA 134-644、p383]

27 28 専門委員コメント

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

30
31 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
32 れなかった。

33 34 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）

35 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
36 （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
37 約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている（表 15）。

1 表 15 ヒト腸内細菌におけるチアムリンの MIC₅₀

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

2

3 調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Bifidobacterium* sp.
 4 で、全株 0.06 µg/mL 以下であった。MICcalc³は 0.030 µg/mL (0.00003 mg/mL) と算出
 5 された。(参照 13) [平成 18 年度食品安全確保総合調査、p437~453]

6

7 9. ヒトにおける知見

8 チアムリンはヒト用医薬品としては使用されていない。

9 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
 10 を引き起こさなかった。

11 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
 12 ~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、
 13 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
 14 3) [EMEA(1)-16、p4]

15

16 10. 一般薬理試験(マウス、ラット、イヌ及びアカゲザル)

17 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]

18

19

20

21

³ 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

1 表 16 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 1 1. その他の試験

4 (1) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)

5 チアムリンの水溶液 (0.1、1 及び 10%) をウサギに点眼し、Draize 及び Kay &
6 Calandra の方法に準じて試験した。

7 1%以上の濃度の水溶液を点眼した場合、点眼 1 時間後から結膜、瞬膜及び眼瞼周囲
8 に腫脹、分泌液等がみられたが、1 %水溶液点眼群では点眼 24 時間後に、10%水溶液
9 点眼群では点眼 96 時間後にほぼ正常に回復した。また、10%水溶液を点眼 4 秒後に洗
10 眼した場合、点眼 1 時間後の反応は洗眼しない場合における度合より半減し、点眼 24
11 時間後にはほとんど回復した。(参照 4) [チアムリン概要 VI-3、p59~60]

12

13 III. 食品健康影響評価

14 1. 諸外国における評価

15 (1) EMEA における評価

16 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
17 り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
18 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
19 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 MIC₅₀ の幾何平均 (0.32
20 µg/mL) を用いて CVMP の式により算出されている。

21

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

22 *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
23 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
24 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
25 プラスミド媒介による耐性は生じにくい。

1 *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 $10^6\sim 10^8$ cfu/mL に上げる
2 と平均 2 倍に増加した。

3 *3：ヒトの一日糞便量

4 *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
5 量の分画として、少なく見積もって 5%と設定された。

6 **事務局：イヌの薬物動態試験で、投与量の 55～72%が糞中に排泄され、抗菌活性を示したのは排泄**
7 **物中の約 7%とあることから、 $72\% \times 7\% \approx 5\%$ がその根拠かと思われます。**

8
9 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
10 えられた。(参照 3) [EMEA(1)-15、17、p4]

11 12 (2) FDA における評価

13 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
14 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
15 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、
16 p384]

17 18 2. 食品健康影響評価

19 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
20 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
21 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
22 行うことが可能であると判断された。

23 (1) 毒性学的 ADI について

24 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
25 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
26 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
27 K の減少) 等であり、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

28 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
29 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
30 当であると考えられた。

31 32 (2) 微生物学的 ADI について

33 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
34 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
35 の結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

36 チアムリンの MIC_{calc} に 0.00003 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、細菌が暴露される
37 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
38 算出すると、以下のとおりとなる。

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

*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 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值から算出

*2：結腸内容物の量

*3：イヌにおける糞中排泄率が 55~72%であり、抗菌活性を示したのは排泄物中の約 7%であることから 0.05 とした。

事務局：*3には EMEA の係数の根拠と思われるものを引用しています。

これを 1 とした場合は ADI=0.00011 mg/kg 体重/日となります。

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 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切と考えられる。

(3) ADI の設定について

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) 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、チアムリンの ADI としては、次の値を採用することが適切と考えられる。

チアムリン 0.0022 mg/kg 体重/日

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ととする。

1 表 17 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 ₅₀ : 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 _{max}	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 ₅₀	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 ₅₀	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 _{1/2}	消失半減期
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

2
3
4
5
6
7

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, 14th Edition, 2004
- 5 3. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,
6 TIAMULIN, SUMMARY REPORT(1), 1999
- 7 4. 三共製薬株式会社、サンド薬品株式会社、日本スクイブ株式会社、日本全薬工業株式
8 会社. チアムリン概要
- 9 5. 日本スクイブ株式会社. チアムリン注射液概要
- 10 6. FDA : ORAL DOSAGE FORM NEW ANIMAL DRUGS NOT SUBJECT TO
11 CERTIFICATION ; 21 CFR PARTS 520 AND 556 , TOLERANCES FOR
12 RESIDUES OF NEW ANIMAL IN FOOD ; TIAMULIN
- 13 7. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,
14 TIAMULIN(Extension to rabbits), SUMMARY REPORT(2), 2000
- 15 8. NADA : Freedom of Information Summary , NADA140-916, 1993
- 16 9. NADA : Freedom of Information Summary , NADA139-472, 1994
- 17 10. NADA : Freedom of Information Summary , NADA139-472, 1987
- 18 11. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,
19 TIAMULIN, SUMMARY REPORT(3), 2008
- 20 12. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority: JAPANESE
21 POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR :
22 TIAMULIN 2009
- 23 13. 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
24 影響についての調査