

資料 2

（案）

動物用医薬品・飼料添加物評価書

フラボフォスフォリポール

2013年2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及び飼料添加物の概要	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等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験（鶏、吸収・排泄）	7
(2) 薬物動態試験（豚、分布）	8
(3) 薬物動態試験（豚、代謝、静脈内投与）	8
2. 残留試験	8
(1) 残留試験（豚）	8
(2) 残留試験（鶏）	10
(3) 残留試験（鶏、卵）	12
(4) 残留試験（鶏卵）	14
(5) 残留試験（ラット）〈参考データ〉	14
3. 遺伝毒性試験	14
4. 急性毒性試験	15
5. 亜急性毒性試験	16
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）	16
(2) 91日間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）	17
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ、混餌投与）	18
6. 慢性毒性及び発がん性試験	18
(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）	18
(2) 子宮内暴露及び生後2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）	19
7. 生殖発生毒性試験	20
(1) 多世代生殖毒性試験（ラット、混餌投与）	20
(2) 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）	21

8. 対象動物を用いた安全性試験	22
(1) 140日間安全性試験(豚)	22
(2) 90日間安全性試験(豚)	22
(3) 2年間安全性試験(鶏)	22
9. その他の試験	23
(1) 抗原性試験(ウサギ、モルモット及び子牛)	23
(2) 一般薬理試験(マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌ)	23
10. ヒトに関する知見	23
11. 微生物学的影響に関する試験	24
(1) 臨床分離菌に対するMIC	24
Ⅲ. 食品健康影響評価	24
1. オーストラリアにおける評価について	24
2. 毒性学的ADIについて	24
3. 微生物学的ADIについて	25
4. ADIの設定について	26
・別紙：検査値等略称	27
・参照	28

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87号)、関係資料接受

2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会 (要請事項説明)

2013年 2月 19日 第67回肥料・飼料等専門調査会

2

3 <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 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 洌子
村田 容常

* : 2011年1月13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 葭子
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

6

7

1
2
3
4
5
6
7
8

要 約

含リン多糖類系の抗生物質であるフラボフォスフォリポール（CAS No.11015-37-5）について、薬事資料、オーストラリア政府提出資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

[以下、調査会終了後作成。]

DRAFT

1 I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：フラボフォスホリポール

7 英名：Flavophospholipol

9 フラボフォスホリポール (Flavophospholipol) は、海外では Bambermycin、
10 Flavomyacin 及び Moenomycin という名称で使用されている。

11 ~~以下の項では、Bambermycin、Flavomyacin 等のデータを参考として記載する。~~

13 3. 化学名

14 IUPAC :

15 英名：(2S,3S,4R,5R,6R)-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3-acetamido-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3-
16 acetamido-4-hydroxy-6-methyl-5-[(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-[(2-
17 hydroxy-5-oxocyclopenten-1-yl)carbamoyl]oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-4-
18 hydroxy-6-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]
19 oxymethyl]oxan-2-yl]oxy-4-carbamoyloxy-3-hydroxy-6-[hydroxy-[(2R)-2-
20 hydroxy-3-oxo-3-[(3E,7E,14E)-4,9,9,15,19-pentamethyl-12-methylideneicosa-
21 -3,7,14,18-tetraenoxy]propoxy]phosphoryl]oxy-3-methyloxane-2-
22 carboxylic acid (~~Bambermycin~~)

24 CAS (No. 11015-37-5)

26 4. 分子式

27 ~~(参考) $C_{70}H_{109}N_4O_{35}P$ (Bambermycin)~~

28 $C_{69}H_{107}N_4O_{35}P$ (Moenomycin A Flavomyacin)

30 5. 分子量

31 ~~(参考)~~

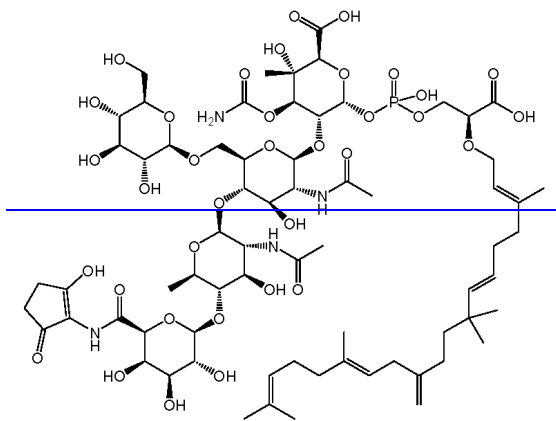
32 ~~1598 (Bambermycin)~~

33 1584 (Moenomycin A Flavomyacin)

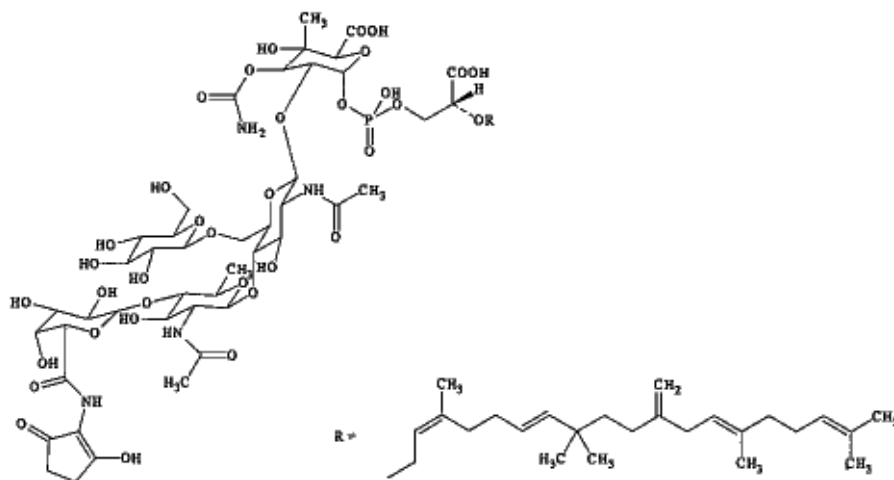
36 6. 構造式

37 本品は化学的に類似した数成分の複合体であり、構造式は最終的には決定されていな
38 い。(参照 3) [【見直しに関する資料：p10】](#)

1



2



3

4

5

6

7

8

(参考) [Flavomycin Moenomycin A の構造式](#)

(参照 2)

[\[MERCK INDEX\]\[FAMIC 資料 : p1\]](#)

9

7. 使用目的及び使用状況等

10

フラボフォスフォルポールは、*Streptomyces* 属の 4 種の細菌 (*Streptomyces*

11

bambergiensis, *Streptomyces ghanaensis*, *Streptomyces geysiriensis* 及び

12

Streptomyces ederensis) が産生する含リン多糖類系の抗生物質で、主にグラム陽性菌

13

に有効である。作用機序は、細菌の細胞壁の生合成阻害である。(参照 3、4) [\[見直しに関する資料 : p10~11\]](#)、[\[オーストラリア政府提出資料 : p181\]](#)

14

15

海外では、牛、豚、鶏及び七面鳥の増体率の上昇、飼料効率の改善、乳牛における泌乳促進等を目的とした動物用医薬品及び飼料添加物として使用されている。(参照 3、

16

4) [\[見直しに関する資料 : p10\]](#) [\[オーストラリア政府提出資料 : p177~192\]](#)

1 日本では、鶏及び豚の飼料添加物として指定されており、動物用医薬品として現在承認
2 されていない。

3 ヒト用医薬品としても承認されていない。

4 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）

6 II. 安全性に係る知見の概要

7 本評価書では、薬事資料及びオーストラリア政府提出資料等を基に、フラボフォスフ
8 オリポールの毒性に関する主な知見を整理した。

9 検査値等略称は別紙に記載した。

11 1. 薬物動態試験

12 (1) 薬物動態試験（鶏、吸収・排泄）

13 鶏（8羽/群）にフラボフォスフォリポール（純度 0.8%）を 3 時間混餌投与（48 ppm、
14 ~~2,322~~2.322 mg/羽）し、バイオアッセイ（カップ法、検出限界：0.1 µg/g）により糞中
15 のフラボフォスフォリポール濃度が測定された。投与後 24 時間までに ~~2,360~~2.360mg
16 が糞中から回収され、回収率は投与量 の 101.6%であった。投与したほぼ全量が代謝さ
17 れずに、~~生物学的な変化を受けずに~~排泄された。（参照 3）[見直しに関する資料、別表 2 毒性
18 試験一覧表、別表様式(10)生体内運命に関する試験（資料番号 5-24）：p14、p21、p36]

20 専門委員コメント

21 生物学的な変化を受けずは、1) 代謝されなかった 2) 抗菌活性が変化しなかった
22 のどちらかではないでしょうか？

24 鶏（雄、6羽/群）にフラボフォスフォリポール（純度 0.22%）を 28 日間混餌投与
25 （550 ppm（55.6 mg/日/羽））し、バイオアッセイ（カップ法、検出限界：0.1 µg/g）に
26 より排泄物中のフラボフォスフォリポール濃度が測定された。28 日間の総投与量は
27 1,556.8 mg で、投与開始後 29 日間で 1,563.7 mg が排泄物中から回収され、回収率は投
28 与量 の 100.4%であった。（参照 3）[見直しに関する資料、別表 2 毒性試験一覧表、別表様式(10)
29 生体内運命に関する試験（資料番号 5-26）：p14、p21、p36]

31 鶏（人工肛門鶏、雌 4羽/群）にフラボフォスフォリポール（純度 0.8%）を単回強制
32 経口投与（~~2,117~~2.117mg/羽、カプセル）し、投与後 72 時間までの排泄物中のフラボ
33 フォスフォリポール濃度が、バイオアッセイ（カップ法、検出限界：糞 0.1 µg/g、尿 0.02
34 µg/g）により測定された。

35 糞中からは、投与 11 時間後までに ~~1,982~~1.982 mg、24 時間後まででは ~~1,991~~1.991 mg
36 が回収され、回収率はそれぞれ投与量の 93.6 及び 94.0%であった。尿からの回収量は、

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

1 投与後 0～24、24～48 及び 48～72 時間に採集したいずれの試料においても 0.05 µg 以
2 下であった。

3 投与量の大部分が糞中に排泄され、尿中には検出されないことから、フラボフォスフ
4 オリポールは、消化管からはほとんど吸収されないと考えられた。(参照 3) [見直しに関
5 する資料、別表 2 毒性試験一覧表、別表様式(10)生体内運命に関する試験 (資料番号 5-25) : p14、p21、
6 p36]

8 (2) 薬物動態試験 (豚、分布)

9 豚 (雌雄各 3 頭/群) にフラボフォスフォリポール (純度 0.2%) を 6 か月間混餌投与
10 (50 ppm) し、肝臓、腎臓、胃、小腸、大腸、脾臓、胆汁、肺、心臓、筋肉、脂肪組織、
11 皮膚、骨及び血液中の濃度が測定された。胃を除く全ての試料は、検出限界 (0.33 µg/g
12 未満、臓器により異なる) 以下であった。6 例中 1 例の胃から 1.11 µg/g を検出したが、
13 この胃は炎症を起こしており他の 5 頭の胃からは検出されなかったことから、この検出
14 例は炎症によるものと考えられた。これらの結果から、フラボフォスフォリポールは、
15 上記の組織等には分布しないと考えられた。(参照 3) [見直しに関する資料、別表様式 2 毒性
16 試験一覧表 (資料番号 5-22) : p14、p21]

18 (3) 薬物動態試験 (豚、代謝、静脈内投与)

19 豚 (雄 2 頭/群) にフラボフォスフォリポール (純度 100%) を静脈内投与 (0.5 又は
20 2.0 mg/kg 体重) し、35 日間の薬物動態試験が実施された。フラボフォスフォリポール
21 は、長時間血中に滞留し、投与量の 5.3～7.9%が尿中に排泄された。投与 35 日後には、
22 投与量の 85%が、体内に存在し、投与量のほぼ全量が生体内及び排泄物中から回収され
23 た。血液、尿及び糞からの試料のクロマトグラフィーによる結果から、フラボフォスフ
24 オリポールは代謝を受けていないことが示された。(参照 3) [見直しに関する資料、別表様
25 式 2 毒性試験一覧表 (資料番号 5-23) : p14、p21]

27 2. 残留試験

28 (1) 残留試験 (豚)

29 ① 60 日間混餌投与試験

30 子豚 (平均体重 : 62 kg、3 頭 (雌雄各 1 頭以上含む) /群) を用いたフラボフォスフ
31 オリポール (bambermycins) の高濃度添加による 60 日間混餌投与 (0、60、70、80
32 又は 90 ppm、~~対照として無投与群を設定~~) による試験が実施され、各組織 (肝臓、腎
33 臓、筋肉、脂肪組織及び皮膚) の残留が、バイオアッセイ (カップ法、検出限界 : 0.01 mg/kg、
34 定量限界 : 0.05 mg/kg) により測定された。

35 試験実施者の報告では、試験期間中の摂餌量及び体重増加量は、正常の範囲内であり、
36 疾病の徴候及びその他の異常は認められなかった。

37 肝臓、腎臓、筋肉、脂肪組織及び皮膚のいずれの組織からもフラボフォスフォリポー
38 ルは検出されなかった。(参照 5) [豚に於ける残留試験 : p203~236]

事務局：添加回収実験において0.05 ppmまで良好な結果が得られたと記載されておりますことから、「定量限界：0.05 mg/kg」としました。

② 4～6 か月間混餌投与試験

子豚を用いた4～6 か月間の混餌投与（0.5～100 ppm）試験が実施され、採取した試料中のフラボフォスホリポール濃度が測定された。

結果を表1に示した。

推奨最高投与濃度の5倍に相当する50 ppm投与試験においても、フラボフォスホリポールの組織残留は認められなかったが、添加差法を用いた分析（additive difference assay procedure）ではわずかな残留が検出された。（参照3）[\[見直しに関する資料 経口投与した動物の組織残留試験（資料番号4-4）、試験番号4-4-13～16：p12～13、p38、p95～98、p116、p131～138\]](#)

表1 子豚を用いたフラボフォスホリポールの混餌投与による組織中残留試験結果

供試動物	混餌濃度 (ppm)	投与期間	フラボフォスホリポールの形態 (純度%)	組織中残留濃度 (mg/kg)
豚 (初体重 20 kg、5 頭/群) 試験番号：4-4-13	0、1.25/0.5 又は 12.5/5.0 (開始時/終了時)	16 週間	菌体末 (0.225)	筋肉、肝臓及び腎臓から検出なし ^a
豚 (初体重 22.5 kg、10 頭/群) 試験番号：4-4-14	0 又は 12.5/5.0 (開始時/終了時)	18 週間	菌体末 (0.225)	筋肉、肝臓、腎臓、血液及び骨から検出なし ^a
豚 (7～9 週齢、5 頭/群) 試験番号：4-4-15	0 又は 100	20 週間	半精製品 (15)	筋肉、肝臓、腎臓、血液及び骨から検出なし ^a
豚 (5～6 週齢、雌雄各 3 頭) 試験番号：4-4-16	50 (推奨最高投与濃度の 5 倍)	6 か月間	菌体末 (0.2)	筋肉、肝臓、腎臓、脾臓、胆汁、胃、小腸、大腸、骨、皮膚、脂肪、肺、心臓及び血液から検出なし ^{b、c}

a) 検出限界：筋肉 1.0、腎臓及び他の臓器 2.5、血液 0.25、骨 0.5 (mg/kg 又は mg/L)

b) 検出限界：筋肉 0.09、肝臓 0.33、腎臓 0.26、脾臓 0.19、胆汁 0.18、胃 0.18、小腸 0.21、大腸 0.28、骨 0.13、皮膚 0.09、脂肪 0.31、肺 1.20、心臓 0.27 及び血液 0.07 (mg/kg 又は mg/L)

c) 1頭の胃から検出された (0.72 mg/kg) が、他の5頭からは検出されず、剖検時に認められた出血性胃炎によるものと考えられた。

1 専門委員コメント

2 (7 頁にも豚の胃について類似の記載がありますが、胃炎は被験物質によるものではなく、偶発的なものと推察されます。資料 13 頁、豚、100ppm、安全性試験)

6 ③ 90 日間混餌投与試験

7 子豚（交雑種（LH）、肥育用、70 日齢、3 頭/群）にフラボフォスフォリポール 0.5%
8 製剤を 90 日間混餌投与（0 又は 100 ppm、~~対照として無投与群を設定~~）した試験が実
9 施され、血液及び組織中のフラボフォスフォリポール濃度がバイオアッセイ（カップ法
10 及び穿孔平板法、定量菌株：*Bacillus cereus* ATCC 19637）により測定された。

11 いずれの測定方法を用いた場合においても、血液、筋肉、心臓、腎臓、脾臓、肝臓及
12 び脂肪組織からフラボフォスフォリポールの残留は検出されなかった。検出限界は、穿
13 孔平板法の方が低く、0.6 mg/L（血液）、0.48 mg/kg（筋肉、心臓、腎臓及び脾臓）及
14 び 0.56 mg/kg（肝臓及び脂肪組織）であった。（参照 3）
15 [見直しに関する資料 資料番号 4-5 長期投与による豚の体内残留性試験：p12~13、p38、p139~161]

17 (2) 残留試験（鶏）

18 ① 8 週間混餌投与試験

19 肉用鶏（2 羽/群）にフラボフォスフォリポール 0.5%製剤を 8 週間混餌投与（0、10、
20 100 又は 1,000 ppm、~~対照として無投与群を設定~~）した試験が実施され、胸筋肉及び肝
21 臓中のフラボフォスフォリポール濃度がバイオアッセイ（カップ法、定量菌株：*B. cereus*
22 ATCC 19637）により測定された（定量限界：0.3 mg(力価)/kg）。

23 1,000 ppm 投与群の肝臓で、対照群に比べてわずかに大きな阻止円がみられたが、定
24 量限界以下であり、全ての群の試料において、フラボフォスフォリポール濃度は定量限
25 界以下であることが示された。（参照 3）
26 [見直しに関する資料 資料番号 4-1 鶏肉および同臓器
27 中における残留性の検討（資料）：p12、p37、p43~52]

28 肉用鶏（投与群：3 羽、対照群：1 羽）を用い 8 週間混餌投与（3 ppm）試験が実施
29 され、胸筋、肝臓及び血液中のフラボフォスフォリポール濃度がバイオアッセイ（カッ
30 プ法、定量菌株：*B. cereus* ATCC 19637）により測定された（検出限界：胸筋及び肝臓
31 0.1~0.2 mg/kg、血液 0.1 mg/L）。

32 いずれの試料においても、フラボフォスフォリポールの残留は検出されなかった。（参
33 照 3）
34 [見直しに関する資料 資料番号 4-3、8 週間連続投与によるブロイラーの体内残留性試験（資料）：
35 p12、p37、p89~92]

36 ② 6 週間混餌投与試験

37 放射標識試験において、微量のフラボフォスフォリポールが骨に沈着するという結果
38 が示されたため、フラボフォスフォリポール（純度 0.175%、菌体末）を高濃度で用い
39 た肉用鶏（40 日齢、4 羽/群）への 6 週間混餌投与（175.0、437.5 又は 875.0 ppm）試
40 験が実施され、骨への蓄積、貯蔵及び消失がバイオアッセイ（カップ法、定量菌株：

1 *Staphylococcus aureus* 及び *B. cereus*、検出限界：筋肉 1.0、肝臓及び腎臓 2.5、骨
2 0.5(mg/kg)) により測定された。肝臓、腎臓及び脾臓中のフラボフォスホリポール濃
3 度は、投与開始 6 週間後に測定され、骨中の濃度は、投与開始 2、4 及び 6 週間後並び
4 にその後の休薬期間（1～2 週間）の後に測定された。

5 肝臓、腎臓及び脾臓については、いずれの投与群からもフラボフォスホリポールの
6 残留は検出されなかった。骨については、875.0 ppm 投与群において微量の残留が検出
7 された（投与開始 2、4 及び 6 週間後にそれぞれ、0.50～0.84、検出限界未満～0.50 及
8 び検出限界未満～0.5 mg/kg）が、休薬 1 週間後ではいずれの投与期間の場合におい
9 ても検出限界未満～痕跡程度となり、休薬 2 週間後では検出限界未満となった。（参照 3）
10 [見直しに関する資料 資料番号 4-4 経口投与した動物の組織残留試験、原文：試験番号 4-4-7：p12、
11 p37、p95～98、p111、p123～124]

13 ③ 4 週間混餌投与試験

14 肉用鶏（6 週齢ヒナ、雄、6 羽/群）へのフラボフォスホリポール（純度 0.22%、菌
15 体末）を用いた 4 週間混餌投与（0、550 ppm（推奨投与濃度（0.5 ppm）の 1,100 倍）、~~対~~
16 ~~照として無投与群を設定~~）試験が実施された。最終投与後並びに最終投与 2 及び 3 週間
17 後に、バイオアッセイ（定量菌株：*S. aureus* 及び *B. cereus*）により組織中フラボフォ
18 スホリポール濃度が測定された。

19 結果を表 2 に示した。フラボフォスホリポールは、いずれの試料からも検出されな
20 かった。（参照 3）[見直しに関する資料 資料番号 4-4 経口投与した動物の組織残留試験、原文：試
21 験番号 4-4-8a：p12、p37、p95～98、p112、p125]

22
23 肉用鶏（6 週齢ヒナ、雄、6 羽/群）を用いて、フラボフォスホリポールの 4 週間混
24 餌投与（0、1,100、1,650 又は 5,000 ppm、~~対照として無投与群を設定~~）試験が実施さ
25 された。混餌濃度 1,100 及び 1,650 ppm の飼料には菌体末（純度 0.22%）が用いられ、混
26 餌濃度 5,000 ppm の飼料には、半精製品（純度 15%）が用いられた。最終投与後並び
27 に最終投与 2 及び 3 週間後に、バイオアッセイ（上記試験と同法）により組織中フラボ
28 フォスホリポール濃度が測定された。

29 結果を表 2 にまとめて示した。最終投与 2 週間後の試料では、5,000 ppm 投与群の腎
30 臓から 5 µg/kg の残留が認められたが、3 週間後ではいずれの試料からも検出されな
31 かった。（参照 3）[見直しに関する資料 資料番号 4-4 経口投与した動物の組織残留試験、原文：試験番
32 号 4-4-8b：p12、p37、p95～98、p112～113、p126]

34 表 2 鶏を用いた 4 週間混餌投与によるフラボフォスホリポールの組織中残留
35 (mg/kg 又は mg/L)

投与区分 (ppm)	組織	最終投与後の時間		
		0 ^a	2 週間後 ^b	3 週間後 ^c
550 試験番号：	筋肉	ND	ND	ND
	肝臓	ND	ND	ND

4-4-8a	腎臓	ND	ND	ND
	血液	ND	—	—
1,100 試験番号： 4-4-8b	筋肉	ND	ND	ND
	肝臓	ND	ND	ND
	腎臓	5.0、5.0、6.0	ND	ND
	血液	ND、0.23、0.26	—	—
1,650 試験番号： 4-4-8b	筋肉	ND	—	—
	肝臓	ND	—	—
	腎臓	11.5、13.5、13.5	—	—
	血液	0.30、0.55、1.20	—	—
5,000 試験番号： 4-4-8b	筋肉	ND	ND	ND
	肝臓	4.0、4.0、5.0	ND	ND
	腎臓	7.5、7.5、16.5	5	ND
	血液	0.41、0.75、0.80	—	—

a: 3羽/群、b: 1羽/群、c: 2羽/群

ND: 検出限界（筋肉 1.0、肝臓及び腎臓 2.5、血液 0.25 (mg/kg 又は mg/L)）未満

(3) 残留試験（鶏、卵）

① 6週間～2年間混餌投与試験

6週間～2年間の混餌投与（0.25～1,125 ppm）試験が実施され、採取した試料中のフラボフォスフォリポール濃度が測定された。

結果を以下の表3に示した。筋肉、肝臓、腎臓、血液、骨、脂肪付き皮膚及び卵（卵白及び卵黄）からフラボフォスフォリポールは検出されなかった。（参照3）[【見直しに関する資料 資料番号 4-4 経口投与した動物の組織残留試験、原文：試験番号 4-4-2、4-4-3、4-4-6、4-4-9、4-4-10、4-4-11、4-4-12：p12、p37～38、p95～98、p109～113、p118～122、P127～130】](#)

表3 鶏を用いたフラボフォスフォリポールの混餌投与による組織中及び卵中の残留試験結果

供試動物	混餌濃度 (ppm)	投与期間	フラボフォスフォリポールの形態 (純度%)	組織中又は卵中の残留濃度 (mg/kg)
肉用鶏 (15日齢ヒナ、6羽/群) 試験番号：4-4-2	0.25～8.0	8週間	菌体末 (0.175)	筋肉、肝臓及び腎臓から検出なし ^a
肉用鶏 (初生ヒナ、雄、3～6羽/群)	2.5、50.0、100.0、200.0	6週間	半精製品 (5)	筋肉、肝臓及び腎臓から検出なし ^a

試験番号：4-4-3				
肉用鶏 (初生ヒナ) 試験番号：4-4-4	2.5 (ペニシリン 又はクロルテ トラサイクリ ン(10 mg/kg) との併用試 験)	6 週間	菌体末 (0.04)	筋肉、肝臓及び腎臓か ら検出なし ^a
卵用鶏 (初生ヒナ、20 羽) 試験番号：4-4-5	50	2 年間	半精製品 (15)	筋肉、肝臓、腎臓、血 液及び骨から検出な し ^a
肉用鶏 (8 日齢) 試験番号：4-4-6	87.5、175、 350	6 週間	菌体末 (0.175)	筋肉、肝臓、腎臓、血 液及び骨から検出な し ^a
肉用鶏 (6 週齢ヒナ、5 羽) 試験番号：4-4-9	1,125	90 日間	菌体末 (0.225)	筋肉及び肝臓から検 出なし ^a 5羽の腎臓から検出 (5.5、5.5、7.75、8.5 及び 13.25)
肉用鶏 (1 日齢ヒナ、雌 雄各 5 羽/群) 試験番号：4-4-10	100	10 週間	菌体末 (0.2)	皮膚/脂肪から検出な し ^b
卵用鶏 (12 か月 齢、投与群：11 羽、 対照群：30 羽) 試験番号 4-4-11	2.5、50、100	15 週間*	菌体末 (0.309)	いずれの時点でも卵 中から検出なし ^c
卵用鶏 (5~18 か 月齢、投与群：5 羽/群、対照群：6 羽/群) 試験番号 4-4-12	5、50	2 か月間	純品	卵白、卵黄及び卵巣か ら検出なし ^d (卵は、投与開始 8 週間 後まで毎週採取し測定 に供した。卵巣は、投与 8 週間後に採取し測定し た。)

- 1 *：投与開始後 3、11 及び 15 週間後の残留値を測定
- 2 a) 検出限界：筋肉 1.0、肝臓及び腎臓 2.5、血液 0.25、骨 0.5 (mg/kg 又は mg/L)
- 3 b) 検出限界：脂肪付き皮膚 0.07 (mg/kg)
- 4 c) 検出限界：卵 0.02~0.14 (mg/kg)

1 d) 検出限界：卵白 0.01、卵黄及び卵巣 0.04 (mg/kg)

2 3 ② 12 週間混餌投与試験

4 卵用鶏（投与群：10羽/群、対照群：25羽）を用いたフラボフォスフォリポール
5 (bambermycins) の12週間混餌投与（0、20、50又は100ppm(推奨最高投与濃度(2
6 ~4ppm)の25~50倍)、~~対照として無投与群を設定~~）試験が実施された。

7 投与開始7及び12週間後の各3日間に~~投与~~各群の鶏から1羽当たり2個の卵を採取
8 し、卵白と卵黄に分けてプールし残留分析に供された。組織試料（筋肉、肝臓、腎臓、
9 脂肪付き皮膚及び卵巣）は各群4羽から採取し、そのうちの3羽分が残留分析（1試料
10 10g）に供された。投与群については、12週間経過後も試料（卵及び組織）の採取まで
11 は試験飼料が給餌され、休薬期間はなかった。残留分析は、バイオアッセイ（カップ法、
12 検出限界：0.0125 mg/kg）により行われた。

13 投与7及び12週間後に採取された全投与群の卵（卵白及び卵黄）及び投与12週間後
14 の組織（筋肉、肝臓、腎臓、脂肪付き皮膚及び卵巣）からは、フラボフォスフォリポー
15 ルの残留は検出されなかった（定量限界：0.05 mg/kg）。（参照6）
16 [鶏に於ける組織中及び卵中残留試験：p237~300]

17 18 (4) 残留試験（鶏卵）

19 卵用鶏（白色レグホン種、8か月齢、10羽/群）へのフラボフォスフォリポール0.5%
20 含有製剤を用いた混餌投与（0、20又は100ppm、~~対照として無投与群を設定~~）試験が
21 実施された。投与1日前、投与後1、3、5、7、10及び15日後に卵を採取（対象群：2
22 個、20及び100ppm投与群：各6個）し、卵白と卵黄に分けて卵への移行残留がバイ
23 オアッセイ（カップ法、定量菌株：*B. cereus* ATCC 19637）により測定された。

24 適用濃度の10~20倍に相当する100ppm投与群を含む全ての試料において、フラボ
25 フォスフォリポールは検出されず、移行残留は認められなかった（検出限界：卵白0.02、
26 卵黄0.05 mg/kg、回収率：卵白、卵黄ともにほぼ100%）。（参照3）
27 [見直しに関する資料 資料番号4-6 Flavocorm 投与採卵鶏の鶏卵中の残留性試験：p38、p151~161]

28 29 (5) 残留試験（ラット）〈参考データ〉

30 ラット（Wistar系、6週齢、10匹）へのフラボフォスフォリポール半精製品（純度
31 15%）を用いた2年間混餌投与（50ppm）が行われ、組織中のフラボフォスフォリポー
32 ル濃度が、バイオアッセイ（カップ法、定量菌株：*S. aureus* 及び *B. cereus*）により測
33 定された。筋肉、肝臓、腎臓及び血液のいずれの組織からもフラボフォスフォリポール
34 は検出されなかった（検出限界：筋肉1.0、肝臓及び腎臓2.5、血液0.25(mg/kg 又は
35 mg/L)）。（参照3）
36 [見直しに関する資料 資料番号4-4 経口投与した動物の組織残留試験、原文 試験番号4-4-1：p37、p95~98、p108、p117]

37 38 3. 遺伝毒性試験

39 フラボフォスフォリポールの *in vitro* 遺伝毒性試験として、サルモネラを用いた復帰
40 突然変異試験が実施された。

結果を表4に示した。フラボフォスフォリポールは、0.04～5.0 µg/plateの濃度において、S9 mixの添加の有無に関わらず、変異原性を示さなかった。(参照3) [見直しに関する資料、別表様式(9) 遺伝的安全性試験(復帰変異試験) : p13、P21、p35]

表4 フラボフォスフォリポールの復帰突然変異試験結果

対象	用量	S9 mix	結果
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0.04、0.2、1.0、5.0 µg/plate	-	陰性
<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0.04、0.2、1.0、5.0 µg/plate	+	陰性

4. 急性毒性試験

各種動物におけるフラボフォスフォリポールの急性毒性試験の結果を表5に示した。(参照3) [見直しに関する資料、別表様式2(1)、別表様式3 急性毒性試験 : p13、p20、p22~24]

表5 各種動物におけるフラボフォスフォリポールの急性毒性試験結果

動物種	系統 動物数/群	純度 (%)	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
				雄	雌
マウス	NMRI系 SPF 雌雄各10	94	経口	11,820	11,390
	NMRI系 雌雄各5	100	経口	>20,000	
	RFVL系 雌雄各5	100	経口	>10,000	
	NMRI系 雌雄各10	0.225 (菌体末)	経口	>202.5	
	NMRI系 雌雄各5	100	静脈内	738	
	RFVL系 雌雄各5	100	腹腔内	1,520	1,580
ラット	Wistar系 SPF 雌雄各10	94	経口	12,770	12,770
	Wistar系 雌雄各5	0.225 (菌体末)	経口	>90	
イヌ	ビーグル種 1	100	静脈内	>450	
鶏	白色レグホン 種 雄5	100	経口	11,230	—
	肉用鶏 雄10	0.225 (菌体末)	経口	>153	—
	肉用鶏	100	静脈内	540	—

雄 10				
白色レグホン種雄 5	100	静脈内	650	—
白色レグホン種雄 5	100	腹腔内	2,250	—

1
2 マウス、ラットともに経口投与(10,000 mg/kg 体重以上)後 5 分で全身倦怠がみられ、
3 その後けいれんがみられた。(参照 3) [見直しに関する資料、別表様式 3 (1) 急性毒性試験 p22~24]
4 フラボフォスフォリポールの経口投与による LD₅₀ は、マウス、ラット及び鶏のいず
5 れの動物種においても 10,000 mg/kg 体重以上であり、急性毒性は低いと考えられた。
6

7 5. 亜急性毒性試験

8 (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

9 ラット (Wistar 系、SPF、雌雄各 30 匹/群) を用いたフラボフォスフォリポールの
10 90 日間混餌投与 (0(対照群 1 及び 2)、1,000 又は 10,000 ppm、雄 : 0、86.9 又は 824.9
11 mg/kg 体重/日、雌 : 0、93.6 又は 910.9 mg/kg 体重/日、対照としてそれぞれ無投与群(対
12 照群 1)及び対照群 2 は不活性物質として 13.16%プラスチック粉末を含む投与群?(対照
13 群 2)を設定。) 試験が実施された。1,000 ppm 投与群にはフラボフォスフォリポールの
14 菌体末 (純度 0.76%) が用いられ、10,000 ppm 投与群には半精製品 (純度 53.8 及び
15 54.8%) が用いられた。

16 試験期間中の死亡率は、対照群 1 及び 2 並びに 10,000 ppm 投与群で 0%、1,000 ppm
17 投与群では 3.3%であった。

18 一般状態では、対照群、投与群ともに投与開始 70~73 日後に体重増加量への影響が
19 みられ、PPLO-マイコプラズマ感染の症状が観察された。77 日後からは全ての群で正常
20 に回復した。

21 専門委員コメント

22 Pleuropneumonia-like organisms 何か詳細は不明ですが、試験期間中の感染が疑わ
23 れていますので、参考資料にしても良いように思われます。
24

25 血液学的検査では、全ての群で生理学的に正常の範囲内にあった。

26 血糖値も全ての群で正常であった。

27 尿検査では、全ての群で糖、ケトン体及びビリルビンが陰性で、対照群と投与群で異
28 なる所見は認められなかった。

29 剖検、臓器重量及び病理組織学的検査では、投与に起因すると考えられる異常はみら
30 れなかった。(参照 3) [見直しに関する資料、別表様式 4 短期毒性試験 (資料番号 5-15)、毒性試験
31 投与量 (体重当たり) 換算表 : p8、p13、p27]
32

1 最高用量の 10,000ppm 投与群でも投与による影響がみられなかったことから、本試
2 験における NOAEL は 10,000 ppm (雄 : 824.9 mg/kg 体重/日、雌 : 910.9 mg/kg 体重/
3 日) と考えられた。

8 (2) 91 日間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

9 ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたフラボフォスフォリポール (純度 0.5%)
10 の 91 日間混餌投与 (0、10、50 又は 500 ppm、雄 : 0、0.72、3.41 又は 38.5 mg/kg 体
11 重/日、雌 : 0、0.73、3.50 又は 38.1 mg/kg 体重/日、~~対照としてそれぞれ無投与群を設
12 定~~) 試験が実施された。

13 一般状態では、全ての群において著名な変化はみられなかった。

14 体重は、10 ppm 投与群の雄で、投与開始 3 週以降に有意な増加がみられ、投与によ
15 る発育促進効果と推定された。

16 摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査では、対照群と比較して著しい変化はみ
17 られなかった。尿検査は、実施されなかった。

18 剖検では、全ての群において異常な所見はみられなかった。

19 臓器重量については、~~対照群の肝臓の相対重量が雄 3.3%、雌 3.4%、腎臓の相対重量
20 が雄 0.65%、雌 0.60%で他の臓器重量も正常であり、投与群では対照群と比較して差は
21 みられなかった。~~

22 病理組織学的検査では、全ての群で異常な所見はみられなかった。(参照 3) [見直しに
23 関する資料、別表様式 4 短期毒性試験 (資料番号 5-14)、毒性試験投与量 (体重当たり) 換算表 : p8、
24 p13、p26]

25
26 事務局 : 10 ppm 投与群における体重の増加は発育促進効果と推定されますが、これを毒性影響と
27 するのかどうかご検討をお願いします。

28 以下、それぞれの考察について①及び②を示します。

30 専門委員コメント①

31 体重増加の毒性学的意味が明確でないのと、用量相関性がないことから毒性ととらな
32 くても良いと思います。

34 ① 最高用量の 500 ppm 投与群でも投与による影響がみられなかったことから、本試験
35 における NOAEL は 500 ppm (雄 : 38.5 mg/kg 体重/日、雌 : 38.1 mg/kg 体重/日)
36 と考えられた。

38 ~~② 混餌濃度 10 ppm 投与群の雄で、投与開始 3 週以降に体重の有意な増加がみられた
39 ことから、本試験における NOAEL は 10 ppm (0.72 mg/kg 体重/日) と考えられた。~~

事務局：②案の場合は、本評価書における NOAEL の最小値となります。

専門委員コメント②

げっ歯類、イヌの他の試験で体重への影響がみられないので詳細は不明ですが、家畜における増体重や飼料効率向上を期待した薬剤ですので、関連した影響の可能性も考えられます。毒性学的にも adverse と考える必要はないと思われます。①に賛成です。

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたフラボフォスフォリポール (純度 0.76 及び 58%) の混餌投与 (0、400 又は 4,000 ppm、雄：0、16.7~20.2 又は 169.2~203.6 mg/kg 体重/日、雌：0、14.9~20.5 又は 141.3~197.0 mg/kg 体重/日、~~対照としてそれぞれ無投与群を設定~~) 試験が実施された。

試験期間中に死亡例はなく、一般状態では、投与による影響はみられなかった。

血液学的検査では、4,000 ppm 投与群で好酸球の上昇がみられたのみであった。

血糖値は、対照群、投与群ともに正常の範囲内であった。

尿検査、剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因すると考えられる異常所見はみられなかった。(参照 3) [見直しに関する資料、別表様式 4 短期毒性試験 (資料番号 5-13) : p13、p25]

本試験における NOAEL は最高用量である 4,000 ppm (雄：169.2~203.6 mg/kg 体重/日、雌：141.3~197.0 mg/kg 体重/日) と考えられた。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)

ラット (Wistar 系、雌雄各 30 匹/群) を用いたフラボフォスフォリポール (純度 15%) の 2 年間混餌投与 (0 又は 50 ppm、~~対照として無投与群を設定~~) 試験が実施された。

試験期間中の死亡率は、対照群で雄 40%、雌 33%、投与群では雄 37%、雌 13%であった。両群ともに、投与開始後 44 週時に急性肺炎が発生し、テトラサイクリンを用いて治療された。投与群の死亡例の原因は、肺炎が 13 例、胸腺腫瘍が 2 例であった。

平均増体重は、対照群 (雄 263.3 g、雌 131.0 g) より投与群 (雄 325.9 g、雌 185.5 g) の方が多かった。

~~血液学的検査では、対照群及び投与群ともに、リンパ球の減少並びに好中球及び単核球の増加がみられた。(?)~~

専門委員コメント

感染症が発生し、更に 1 群 30 匹で発がん性の統計学的考察も十分にできないことから、参考資料扱いにするかどうか議論が必要かと思えます。(2) の試験もありますので。

肝臓のグリコーゲン及び血糖値は、対照群及び投与群ともに通常範囲内であった。

1 尿検査では、対照群で尿タンパク及び沈殿物等の検査から腎炎の徴候が認められ、投
2 与群においても同様の傾向がみられた。

3 剖検では、対照群で下垂体の肥大 (2/10 例)、局部肺炎 (4/10 例) 及び視床部のカル
4 シウム沈着 (2/10 例) がみられ、投与群では局部肺炎 (3/10 例) 及び視床部のカルシウ
5 ム沈着 (2/10 例) の他に胸腺の過形成腫大 (5/10 例) がみられた。

6 腫瘍の発生は、対照群の雄で胸腺腫瘍 (1/30 例)、雌で乳腺腫瘍 (6/30 例)、卵巣腫瘍
7 (2/30 例) 及び胸腺腫瘍 (1/30 例) がみられ、投与群では雄で胸腺腫瘍 (2/30 例) 及
8 び脾臓腫瘍 (2/10 例) がみられたが雌では腫瘍の発生はみられなかった。

9 臓器重量では、対照群及び投与群ともに、肺重量の肥大増加 (対照群 : 2/10 例、投与
10 群 : 1/10 例) 等がみられた。

11 病理組織学的検査では、対照群及び投与群ともに、腎皮質細胞間への円形細胞の浸潤
12 (対照群 : 4/10 例、投与群 : 5/10 例) がみられた。

13 以上のように、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査に
14 おいて、投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。(参照 3) [見直しに関する資
15 料、別表様式 4 長期毒性試験 (資料番号 5-18)、別表様式 7 催腫瘍試験 (資料番号 5-18) : p13、p30、
16 p33]

17 ~~投与群 (50 ppm) で体重増加がみられたため、本試験において NOAEL は 50 ppm~~
18 ~~と考えられた。を得ることはできなかった。~~

19 投与群の死亡例に胸腺腫瘍がみられ、また投与群の剖検で胸腺の過形成腫大がみられ
20 たが、投与群の腫瘍発生率は対照群と同様であり、投与に起因する腫瘍の発生はないと
21 考えられた。

22 23 (2) 子宮内暴露及び生後 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)

24 ラット (COBS CD、親動物 : 雌雄各 50 匹/群、児動物 : 雌雄各 60 匹/群) を用いたフ
25 ラボフォスフォリポール (純度 5.12%) の混餌投与 (0、512、1,024 又は 2,048 ppm、
26 雄 : 0、429、886 又は 1,834 mg/kg 体重/日、雌 : 0、539、1,099 又は 2,324 mg/kg 体
27 重/日、~~対照としてそれぞれ無投与群を設定~~) による子宮内暴露及び生後 2 年間の慢性毒
28 性/発がん性併合試験が実施された。児動物 (雄 : 59~141 g、雌 : 46~116 g) を用いた
29 慢性毒性/発がん性併合試験における総投与量は、雄で 8.8、18.2 及び 35.7 g 力価 /匹、
30 雌では 7.0、14.6 及び 28.5 g 力価/匹であった。慢性毒性/発がん性併合試験では、一般
31 状態、体重、飼料摂取量、眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及
32 び病理組織学的検査が実施された。

33
34 子宮内暴露試験では、親動物の一般状態、生存率、体重、飼料摂取量、受精率及び平
35 均妊娠期間並びに児動物 (生産児) の生存率、発育、外形及び行動について、対照群と
36 投与群の間で有意な差はみられなかった。

37
38 慢性毒性/発がん性併合試験では、一般状態及び生存率に有意な差は認められなかった。
39 体重は、2,048 ppm 投与群の雌で試験期間を通していずれの対照群よりも有意に少なか
40 ったが、この雌群の体重は、試験開始時から再対照群の平均値よりも 8~9%少なく、体

1 重増加率では試験期間を通して実質的な差はみられなかった。飼料摂取量は、対照群と
2 投与群ではほぼ同様であった。眼検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

3 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、対照群と比較して統計的に有意差
4 のある項目が散見されたが、いずれも生物学的に正常値の範囲内であり、投与に起因
5 する影響はみられなかった。

6 剖検では、投与に起因する毒性及び催腫瘍性の所見はみられなかった。臓器重量につ
7 いては、肝臓で、絶対重量の増加が 1,024 及び 2,048 ppm 投与群の雌（試験開始 1 年後）
8 並びに 2,048 ppm 投与群の雄（試験開始 2 年後）でみられ、相対重量の増加が 2,048 ppm
9 投与群の雄（試験開始 1 及び 2 年後）及び雌（試験開始 1 年後）でみられた。腎臓では、
10 絶対重量の増加が全投与群の雌（試験開始 1 年後）及び 2,048 ppm 投与群の雄（試験開
11 始 2 年後）でみられ、相対重量の増加が 2,048 ppm 投与群の雄（試験開始 1 及び 2 年
12 後）でみられた。甲状腺においても、絶対重量の有意な変化が 2,048 ppm 投与群の雄及
13 び 512 ppm 投与群の雌（いずれも試験開始 2 年後）でみられた。病理組織学的検査で
14 は、投与に起因すると考えられる変化は認められず、雄で 1,830 mg/kg 体重/日、雌では
15 2,320 mg/kg 体重/日までの混餌投与試験において、発がん性はみられなかった。（参照
16 7）[追加資料の抄録、別表様式 4 長期毒性試験（資料番号 5-38）、原文 子宮内暴露を含めた長期毒性試
17 験]：p303~304、p307~560]

18
19 2,048 ppm 投与群の雄（1,830 mg/kg 体重/日相当）で肝臓及び腎臓の臓器重量（絶対
20 及び相対重量）の増加がみられたことから、本試験における NOAEL は 1,024 ppm（886
21 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性はみられなかった。

22 23 専門委員コメント

24 腎臓の絶対重量の増加は雄の全投与群で見られているので、NOAEL の設定は難しいか
25 もしれません。

26 27 28 7. 生殖発生毒性試験

29 (1) 多世代生殖毒性試験（ラット、混餌投与）

30 ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用いて 5 世代を通してフラボフォスフォリポ
31 ール（純度 5%）を混餌投与（0 又は 25 ppm、対照として無投与群を設定）し、生殖毒
32 性試験が実施された。各世代の親動物を 2 回交尾させ、それぞれ第 2 回目に出生した児
33 動物を次世代の親動物とした。児動物は、離乳後直ちに雌雄を対にして試験が続けられ
34 た。

35 親動物の出生から第 2 回目の出産までの期間は、投与群及び対照群ともに F0、F1
36 及び F2 世代では 140~146 日であり、F3 及び F4 世代では 164~174 日で、投与によ
37 る影響はみられなかった。

38 繁殖成績の結果を表 6 に示した。投与群及び対照群ともに世代間での差はみられなか
39 った。各世代を通しての平均値と比較すると、出産率は投与群で 82%、対照群で 94%
40 であった。1 腹当たりの平均出生産児数は、投与群 11.6 匹、対照群 11.3 匹で、出生時

1 の産児平均体重は、投与群 5.82 g、対照群 5.47 g であった。離乳時（生後 21 日）の平
 2 均体重は、投与群 42.5 g、対照群 39.2 g で、生後 21 日までの死亡率は、投与群 32.0%、
 3 対照群 28.8%であった。

4 各世代ともに対照群と比較して、投与による異常は認められず、催奇形性もみられな
 5 かった。（参照 3）[\[見直しに関する資料、別表様式 5 後世代試験 p23（資料番号 5-20）、資料 5-20](#)
 6 [（独語原文）：p13、p32、p165~175\]](#)

7
 8 表 6 ラットを用いたフラボフォスフォリポール混餌投与による 5 世代生殖試験
 9 における繁殖成績

世代	投与量 (ppm)	出産率 (%)	<u>出生生産</u> 児数	1 腹当たりの平均 <u>出生生産</u> 児数	<u>産児平均</u> 体重 (g)	生後 21 日までの <u>出生生産</u> 児増体重 (g)	生後 21 日までの死亡率 (%)
F ₀	0	95	226	11.9	5.21	30.7	46.5
	25	80	199	12.5	5.75	35.2	26.6
F ₁	0	95	201	10.7	5.56	37.1	31.8
	25	80	192	12.0	5.56	39.0	39.1
F ₂	0	90	185	10.4	5.71	37.4	21.6
	25	75	177	11.8	6.02	39.1	23.7
F ₃	0	95	253	13.3	5.31	31.3	22.1
	25	75	173	11.6	5.81	33.7	45.1
F ₄	0	95	194	10.3	5.58	32.0	20.6
	25	100	206	10.3	5.94	36.6	24.8
平均	0	94	211.8	11.3	5.47	39.2	28.8
	25	82	189.4	11.6	5.82	42.5	32.0

10
 11 (2) 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）

12 妊娠ウサギ（ヒマラヤ種、雌 15 匹）を用いて、フラボフォスフォリポール（純度 4.66%）
 13 を 器官形成期に 13 日間強制経口投与（0、1.4、14 又は 140 mg(力価)/kg 体重/日、対照
 14 として無投与群を設定）し、発生毒性試験が実施された。

15 母動物の一般状態では、排便量の減少が、対照群で 2 例、1.4 mg/kg 投与群で 3 例、
 16 14 mg/kg 投与群で 8 例及び 140 mg/kg 投与群で 9 例認められた。140 mg/kg 投与群で
 17 は、摂餌量の減少及びそれに伴う体重増加の抑制がみられた。着床所見（平均着床数、
 18 及び平均吸収胚数等）には、投与による影響は認められなかった。

19 胎児の生存率、性別及び体重では、投与による影響はみられなかった。外表異常は、
 20 全ての群で認められなかった。骨格異常では、頭頂骨の小亀裂又は円形開口部が対照群
 21 の 3 例及び全投与群の 1~4 例でみられ、前肢の屈曲拘縮が 14 mg/kg 投与群の 2 例でみ
 22 られた。内臓異常では、腎臓表面の陥入及び腎盂拡張が 14 及び 140 mg/kg 投与群の各

1 1例でみられ、心室中隔欠損又は横隔膜ヘルニアが1.4 mg/kg 投与群でそれぞれ1例み
2 られた。対照群では、水頭症が1例みられた。~~産児の生後発育異常は認められなかった。~~

3 観察された骨格及び内臓異常は、いずれも自然発生によるものと考えられ、用量相関
4 性もみられなかったことから、投与に起因する影響ではなく、催奇形性はないと判断さ
5 れた。(参照7) [追加試験の抄録、別表様式6 催奇形性試験 (資料番号5-39) : p303、p305]

6 本試験における母動物に対するNOAELは、140 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減
7 少及び体重増加抑制がみられたことから、14 mg/kg 体重/日と考えられた。胎児に対す
8 るNOAELは、試験の最高用量(140 mg/kg 体重/日)で投与に起因する影響がみられ
9 なかったことから、140 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

10
11 事務局：母動物の毒性影響は、本評価書におけるNOAELの最小値の一つと考えられます。

12 専門委員コメント

13 概要表(p305)中に「新生仔の生後発育異常」についての項目がありますが、催奇
14 形性試験ですので、帝王切開にて全胎児を検査し、生後観察をしているわけではないと
15 考えられますので、文章中「産児の生後発育異常は認められなかった。」は削除しまし
16 た。

17 18 19 20 8. 対象動物を用いた安全性試験

21 (1) 140日間安全性試験(豚)

22 豚(ランドレース種、10頭/群)を用いたフラボフォスフォリポール(純度15%)の
23 140日間混餌投与(0又は100 ppm、~~対照として無投与群を設定~~)試験が実施された。
24 総投与量は、25,914 mg/頭であった。

25 試験期間中の死亡例は脚骨折による1頭のみであった。体重及び摂餌量については、
26 投与による影響はみられなかった。血液生化学的検査及び尿検査は実施されなかった。
27 血液学的検査、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査では、投与に起因すると考
28 えられる変化は認められなかった。(参照3) [見直しに関する資料、別表様式4 短期毒性試験(資
29 料番号5-16)、別表様式8-1 対象家畜等を用いた飼養試験(資料番号5-16) : p13、p20、p28、p34]

30 31 (2) 90日間安全性試験(豚)

32 豚(交雑種(LH)、雌雄各2頭/群)を用いたフラボフォスフォリポール(純度0.5%)
33 の混餌投与(0又は100 ppm、~~対照として無投与群を設定~~)試験が実施された。

34 試験期間中に死亡例はなかった。体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検で
35 は、投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。摂餌量の測定、尿検査、臓器
36 重量の測定及び病理組織学的検査は実施されなかった。(参照3) [見直しに関する資料、別
37 表様式4 短期毒性試験(資料番号5-17)、別表様式8-1 対象家畜等を用いた飼養試験(資料番号5-17) :
38 p13、p20、p29、p34]

39 40 (3) 2年間安全性試験(鶏)

1 卵用鶏（白色レグホン種、初生ヒナ、雌雄各 30 羽/群）を用いたフラボフォスフォリ
2 ポール（純度 15%）の 2 年間混餌投与（0 又は 50 ppm、~~対照として無投与群を設定~~）
3 試験が実施された。総投与量は、雄で 4,446 mg/羽、雌では 4,334 mg/羽であった。

4 投与開始 10 週後の生存率は、対照群の雌雄及び投与群の雄で 100%であり、投与群の
5 雌では 97%であった。

6 試験期間中の死亡率は、対照群で雄 17%、雌 30%、投与群では雄 13%、雌 27%であ
7 った。死亡原因は、白血病（雌雄）及び骨折（雌）であった。

8 体重及び摂餌量では、投与による影響はみられなかった。

9 血液学的検査では、対照群で投与開始後 39 週時にリンパ球及び好酸球の減少並びに
10 単核球の増加がみられ、投与群においても同じ傾向がみられた。

11 血糖値は、対照群及び投与群ともに正常であった。

12 剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査では、投与に起因すると考えられる異常
13 所見はみられなかった。

14 産卵率、産卵に対する飼料効率、受精率及びふ化率では、投与群は対照群より大きい
15 値を示し、卵重量はほぼ同等であった。（参照 3）
16 [見直しに関する資料、別表様式 4 短期毒性試験（資料番号 5-19）、別表様式 8-1 対象家畜等を用いた飼養試験（資料番号 5-19）：p13、p20、p31、
17 p34]

19 4-9.9. その他の試験

20 (1) 抗原性試験（ウサギ、モルモット及び子牛）

21 ウサギ（20 匹）を用いた経口投与（1.2 g/匹）試験及びモルモット（29 匹）を用いた
22 皮下投与（0.3 g/匹）試験において、フラボフォスフォリポールの抗原性及び過敏性は観
23 察されなかった。（参照 3）
24 [見直しに関する資料、別表様式 2 毒性試験一覧表：p13、p21]

25 ウサギ（3 匹）を用いた経口投与（50 ppm）試験及び子牛を用いた皮下投与（2～200 mg/
26 匹）試験において、フラボフォスフォリポールの免疫原性は観察されなかった。（参照
27 2）
28 [見直しに関する資料、別表様式 2 毒性試験一覧表：p13、p21]

29 (2) 一般薬理試験（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌ）

30 マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いた経口投与及び静脈内投
31 与による一般薬理試験が実施された。中枢神経興奮作用、中枢神経抑制作用、筋弛緩作
32 用、鎮痛作用、血圧への影響、ゴナドトロピン作用、エストロゲン/アンドロゲン作用、
33 血糖への影響及び神経毒作用に、フラボフォスフォリポール投与による影響はみられな
34 かった。（参照 3）
35 [見直しに関する資料、別表様式 2 毒性試験一覧表：p14、p21]

36 4-110. ヒトに関する知見

37 ヒト（ドイツ人、男性、4 名）にフラボフォスフォリポール（純度 100%）を経口投
38 与（3 mg/kg 体重）し、14 日間観察された。一般状態については、影響は認められな
39 かった。（参照 3）
40 [見直しに関する資料 別表様式 3 (3) 急性毒性試験：p24]

4-2-1-1. 微生物学的影響に関する試験

(1) 臨床分離菌に対する MIC

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、ヒト臨床分離株等に対するフラボフォスフォリポールの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている(表 7)。(参照 8) [H18 年度調査事業 : p561~582]

表 7 ヒト腸内細菌に対する 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	32	1~>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	16	1~64
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	>128	128~>128
<i>Eubacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	128~>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	>128	≤0.06~>128
<i>Prevotella</i> sp.	20	>128	>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	128	32~>128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	16	8~32

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 *Enterococcus* sp. 及び *Propionibacterium* sp. の 16 µg/mL であった。本調査の結果から MIC_{calc}²⁾ は 13.038 µg/mL (0.013038 mg/mL) と算出された。

III. 食品健康影響評価

1. オーストラリアにおける評価について

オーストラリア政府の TGA では、2001 年にラットの 2 年間慢性毒性試験における NOEL 29 mg/kg 体重/日から、フラボフォスフォリポール (Bambermycin) の ADI を 0.3 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 9) [Australia ADI LIST : p583~585]

2. 毒性学的 ADI について

² 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

1 フラボフォスフォリポールは、染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験がなされてい
2 ないが、*in vitro* 遺伝毒性試験であるサルモネラを用いた復帰突然変異試験において代
3 謝活性化の有無に関わらず陰性であった。ラットを用いた子宮内暴露及び2年間慢性毒
4 性/発がん性併合試験では、投与に起因する腫瘍の発生は認められなかった。したがって
5 ~~その他の各種試験の結果からも、遺伝毒性発がん物質である可能性を示唆するデータは~~
6 ~~得られておらず、~~フラボフォスフォリポールは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ
7 ~~ることから、~~毒性学的 ADI を設定することが可能であると判断した。

8
9 事務局：毒性学的エンドポイントとしては、ラットを用いた91日間亜急性毒性試験及びウサギを用
10 いた発生毒性試験のいずれかが考えられます。

11 これらの試験以外では、最高用量が NOAEL と判断されていることから、エンドポイントと
12 とらえることは設定が難しいと思われます。

13 以下にそれぞれの案を示します。

14
15 ① 案

16 ~~各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験で得られた最小の NOAEL~~
17 ~~は、ラットを用いた91日間亜急性毒性試験における体重の増加に基づく0.72 mg/kg 体~~
18 ~~重/日であった。毒性学的 ADI の設定にあたっては、この NOAEL に安全係数として~~
19 ~~1,000 (種差 10、個体差 10 並びに遺伝毒性及び発がん性に関するデータが不十分である~~
20 ~~ことを考慮した追加の 10) を適用し、0.00072 mg/kg 体重/日と設定することが適当で~~
21 ~~あると考えられる。~~

22
23 ② 案

24 各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験で得られた最小の NOAEL
25 は、ウサギを用いた発生毒性試験における母動物の摂餌量の減少及び体重増加の抑制に
26 基づく 14 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI の設定にあたっては、この NOAEL
27 に安全係数として 1,000 (種差 10、個体差 10 並びに遺伝毒性及び発がん性に関するデ
28 ータが不十分であることを考慮した追加の 10) を適用し、0.014 mg/kg 体重/日と設定
29 することが適当であると考えられる。

30
31 事務局：安全係数を 1,000 としましたが、追加の 10 につきましては検討が必要かと思われま

32
33 3. 微生物学的 ADI について

34 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
35 調査」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づい
36 て微生物学的 ADI を算出することができる。

37 フラボフォスフォリポールの MIC_{calc} は 0.013038 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、
38 微生物が利用可能な経口用量の分画 (細菌が暴露される分画) に 1、ヒト体重 60 kg を
39 適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI} = \frac{0.013038^{\text{a}} \times 220^{\text{b}}}{1^{\text{c}} \times 60^{\text{d}}} = 0.04878 \text{ mg/kg 体重/日}$$

1
2 a : MIC_{calc}

3 b : 結腸内容物 (g)

4 c : 微生物が利用可能な経口用量の分画 : ヒトではフラボフォスフォリポールの経口投与における糞
5 中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を1 (100%) とする。なお、鶏では投与
6 24 時間後までにほぼ 100% が糞中に排泄されることが示されている。

7 d : ヒトの体重 (kg)
8

9 4. ADI の設定について

10 ① 案

11 毒性学的 ADI (~~XXXX0.014~~ mg/kg 体重/日) は、微生物学的 ADI (0.04878 mg/kg 体
12 重/日) より小さいため、フラボフォスフォリポールの ADI は、~~XXXX0.014~~ mg/kg 体
13 重/日と設定することが適当であると判断された。

14
15 ~~事務局：毒性学的 ADI の算定が、NOEL : 14 mg/kg 体重/日、安全係数 200 以下 (0.07 mg/kg 体重/
16 日) の場合は、微生物学的 ADI 値のほうが小さくなります。その場合は以下の記述になります。~~

17 18 ② 案

19 ~~微生物学的 ADI (0.0478 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (XXXX mg/kg 体重/日)
20 よりも小さいことから、フラボフォスフォリポールの ADI としては、0.0478 mg/kg 体
21 重/日と設定することが適当であると判断された。~~

22
23 以上より、フラボフォスフォリポールの食品健康影響評価については、ADI として次
24 の値を採用することが適当と考えられる。

25
26 フラボフォスフォリポール ~~XXXX0.014~~ mg/kg 体重/日

27
28 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認すること
29 とする。
30

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
CFU	コロニー形成単位
LD ₅₀	半数致死量
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
NOEL	最大無作用量
PPLO	Pleuropneumonia-Like Organisms (マイコプラズマ)
TGA	Therapeutic Goods Administration
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

DRAFT

〈参照〉

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（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. [The Merck Index, 14th Edition, 2004](#)
2. ~~農林水産消費安全技術センター資料、「Flavophospholipol (Flavomyacin, Bambermycin)–~~
3. 川崎三鷹製薬株式会社、平成 20 年度食品中の飼料添加物の残留基準の見直しに関する資料（フラボフォスホリポールについての試験成績等の抄録）、昭和 57 年
4. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR: FLAVOPHOSPHOLIPOL.7, 2009
5. HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS Inc: SWINE TISSUE RESIDUE STUDY (bambermycins),1979
6. AMERICAN HOECHST CORPORATION ANIMAL HEALTH DIVITION: EGG AND TISSUE RESIDUE DATA FROM LAYING CHICKENS FED BAMBERMYCINS,1981
7. 川崎三鷹製薬株式会社、平成 20 年度食品中の飼料添加物の残留基準の見直しに関する資料、追加資料の抄録（フラボフォスホリポール）、昭和 62 年
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影響についての調査
9. Australian Government Department of Health and Ageing Office of Chemical Safety: ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR AGLICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, 30. 2012