

## 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

### 1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたチアムリン（平成 22 年 2 月 15 日付 厚生労働省発食安 0215 第 86 号）については、平成 25 年 1 月 16 日に開催された第 65 回肥料・飼料等専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

### 2. チアムリンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

平成 25 年 4 月 8 日（月）開催の食品安全委員会（第 470 回会合）終了の翌日、平成 25 年 4 月 9 日（火）から平成 25 年 5 月 8 日（水）まで。

#### 2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、肥料・飼料等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

## 動物用医薬品評価書

チアムリン

2013年4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等 .....	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） .....	9
2. 残留試験 .....	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） .....	17
(5) 残留試験（七面鳥） .....	18
3. 遺伝毒性試験 .....	18
4. 急性毒性試験 .....	19
5. 亜急性毒性試験 .....	20
(1) 30日間亜急性毒性試験（ラット、経口投与） .....	20
(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） .....	21
(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 .....	22

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ、経口投与） .....	22
(2) 122週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、混餌投与） .....	23
(3) 30か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与） .....	23
7. 生殖発生毒性試験 .....	24
(1) 3世代生殖発生毒性試験（ラット、混餌投与） .....	24
(2) 生殖毒性試験（ラット、経口投与） .....	24
(3) 生殖毒性試験（豚、混餌投与） .....	25
(4) 発生毒性試験（ラット、経口投与） .....	25
(5) 発生毒性試験（ウサギ、経口投与） .....	25
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） .....	26
9. ヒトにおける知見 .....	26
10. 一般薬理試験（マウス、ラット、イヌ、アカゲザル及びヒト） .....	27
11. その他の試験 .....	27
(1) 眼粘膜刺激性試験（ウサギ） .....	27
III. 食品健康影響評価 .....	27
1. 諸外国における評価 .....	27
(1) EMEA における評価 .....	27
(2) FDA における評価 .....	28
2. 食品健康影響評価 .....	28
(1) 毒性学的 ADI について .....	28
(2) 微生物学的 ADI について .....	28
(3) ADI の設定について .....	29
・ EMEA 及び FDA における各種試験の無毒性量等の比較 .....	30
・ 別紙：検査値等略称 .....	32
・ 参照 .....	33

### 〈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 厚生労働大臣から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  
2013年 4月 8日 第470回食品安全委員会（報告）

### 〈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（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
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 葭子	下位 香代子
高木 篤也 吉田 敏則	高橋 和彦

## 要 約

ジテルペン系抗生物質である「チアムリン」(CAS No. 55297-95-5) について、EMEA の評価書、FDA 資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (ラット、イヌ、豚、鶏、及び七面鳥)、残留 (ウサギ、豚、鶏及び七面鳥)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット及び鶏)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (ラット、ウサギ及び豚)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

チアムリンについては、各種遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であり、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、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量 (ADI) を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から、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、血液生化学的検査値の変化等であり、無毒性量 (NOAEL) は 3 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI については、安全係数 100 (種差 10、個体差 10) を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

微生物学的 ADI については、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た。

微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI よりも小さいことから、チアムリンの ADI を 0.0022 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

抗菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：チアムリン

英名：Tiamulin

### 3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No. 55297-95-5)

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

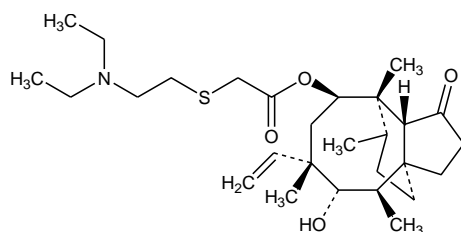
### 4. 分子式

$C_{28}H_{47}NO_4S$

### 5. 分子量

493.74

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況等

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。

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

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)

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、飲水添加剤及び注射剤として用いられる。

ヒト用医薬品としては承認、使用されていない。

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

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA の評価書、FDA 資料等を基に、チアムリンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験 (ラット)

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) 又は単回静脈内投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

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) に達した。 $T_{1/2}$  は、 $\alpha$  相が 45~60 分、 $\beta$  相が 3~4 日であった。投与量の約 100% が、尿、胆汁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 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。

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、胆汁及び糞中に排泄された。

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)

#### (2) 薬物動態試験 (イヌ)

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) 又は単回静脈内投与 (3 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

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、 $T_{1/2}$  は、 $\alpha$  相が 5.5 時間 (0.67~12 時間)、 $\beta$  相が 7.5 日 (3~10 日) であった。吸収率は 80% 以上であった。

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% には抗菌活性がみられなかった。(参照 3、4)

---

<sup>1</sup> 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)



イヌに  $^3\text{H}$  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 日後の組織中濃度を測定した。

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 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)

### (3) 薬物動態試験 (豚)

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

最終投与 10 及び 25 日後の  $^3\text{H}$  及び  $^{14}\text{C}$  の組織中濃度を表 1 に示した。

吸収率は約 90% であった。 $^3\text{H}$  は、平均 95% が尿及び糞中に排泄された。 $^3\text{H}+^{14}\text{C}$  標識投与群における  $^{14}\text{C}$  の排泄は平均 79% であった。(参照 4)

表 1 豚における  $^3\text{H}+^{14}\text{C}$  標識又は  $^3\text{H}$  標識チアムリン 10 日間経口投与 (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	
	$^3\text{H}$	$^{14}\text{C}$	$^3\text{H}$	$^{14}\text{C}$
肝臓	0.93	2.2	0.17	0.48
腎臓	0.05	0.60	0.01	0.22
筋肉	0.03	0.72	0.01	0.43
脂肪	0.07	0.72	0.04	0.91

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 体重/日) し、薬物動態試験が実施された。

投与量の約 35% が尿中に、約 65% が糞中に排泄された。

組織中濃度は、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、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  $\mu\text{g eq/kg}$  であった。(参照 3)

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% を超えなかった。

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 20,000、900、200 及び 400  $\mu\text{g eq/kg}$  であった。(参照 3)

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、

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)

豚 (5 及び 7 頭/群) にチアムリンを単回経口投与 (5 又は 10 mg/kg 体重) し、投与 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。

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 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 0.29 及び 0.42  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。血中からの消失は、5 mg/kg 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。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。AUC は投与量と高い相関が認められた。(参照 4)

豚に非標識チアムリンを単回経口投与 (10、25 又は 50 mg/kg 体重/日) した結果、血中濃度は投与 2~4 時間後に  $C_{max}$  に達した。(参照 4)

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 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、3~6、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) を採取し、血清及び組織中濃度を測定した。

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

尿中排泄では、投与 3 時間後以降に高濃度 (平均 5  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ) の排泄が観察され、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。

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。

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  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) 以下、胆汁 (2.9  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ )、肝臓、腎臓、血清、脂肪、筋肉、心臓の順であった。(表 2) (参照 5)

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 時間後の血液及び組織内分布 ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ )

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

#### (4) 薬物動態試験 (ラット及び豚)

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かった。(参照 3)

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、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、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。

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)

#### (5) 薬物動態試験 (鶏)

鶏に  $^3\text{H}+^{14}\text{C}$  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された。

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。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)

表 3 鶏における  $^3\text{H}+^{14}\text{C}$  標識チアムリン 3 日間飲水投与 (250 mg/L) 後の組織中濃度 (ppm eq)

試料	最終投与後日数 (日)			
	3		5	
	$^3\text{H}$	$^{14}\text{C}$	$^3\text{H}$	$^{14}\text{C}$
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

鶏 (5 羽/群) にチアムリンを単回経口投与 (25 又は 50 mg/kg 体重) し、投与 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。

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 25 及び 50 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 3.5 及び 5.0  $\mu\text{g/mL}$  であった。 $T_{1/2}$  はそれぞれ約 2.9 及び 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 は投与量にほぼ比例した。(参照 4)

#### (6) 薬物動態試験 (鶏及び七面鳥)

鶏 (卵用鶏、肉用鶏) 及び七面鳥 (各 6 羽/群) 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、薬物動態試験が実施された。

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）

## 2. 残留試験

### （1）残留試験（ウサギ）

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/日）し、残留試験が実施された。最終投与 0 及び 8 時間後並びに 1、2 及び 3 日後に、可食部組織における 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンに加水分解される代謝物の合計を GLC-ECD により測定した（定量限界：20  $\mu$ g/kg）。

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 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、平均残留は最終投与直後で 529  $\mu$ g/kg で、最終投与 8 時間後並びに 1、2 及び 3 日後にはそれぞれ 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未満であった。（参照 7）

### （2）残留試験（豚）

#### ① ガスクロマトグラフィ（GC）による残留試験

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- $\alpha$ -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。

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、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）

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 時間後でそれぞれ 3.5、3.6 及び 5.7%であった。（参照 3）

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 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、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。

結果を表 4 に示した。（参照 8）

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 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）

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 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 4 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）

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 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、618、135 及び 378  $\mu$ g 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は、第 2 回及び第 3 回投与部位でそれぞれ 20,725 及び 38,955  $\mu$ g eq/kg であった。抗菌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 及び 45%に相当した。（参照 3）

### ③ バイオアッセイによる残留試験

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日間強制経口投与（チアムリンとして10又は30 mg(力価)/kg 体重/日、対照群にはコーンスターチを投与）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）。結果を表7に示した。

チアムリンが検出されたのは、肝臓及び肺のみであった。

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った。（参照4）

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	—	—

n=3 ND：検出限界以下 —：測定せず

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

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日間経口投与（8 mg(力価)/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（定量限界：0.1 µg(力価)/g）。

結果を表 8 に示した。

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、いずれの組織からも残留は検出されなかった。（参照 4）

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

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

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

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 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（検出限界：0.02 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL）。

結果を表 9 に示した。

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 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 日後には全例が検出限界未満になった。（参照 5）

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

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	1,323.004	0.120	ND	ND	ND

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

豚 (交雑種(LWWL)種、約 80 日齢、去勢雄 3 頭/時点/投与群、6 頭/対照群) にチアムリン製剤を 24 時間間隔で 2 回筋肉内投与 (10 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。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、肝臓、腎臓、小腸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 (検出限界 : 0.02  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ )。

結果を表 10 に示した。

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、筋肉及び心臓は検出限界未満であった。

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、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 回投与 7 日後でも肝臓の全例、投与部位周囲筋肉の 2 例及び小腸の 1 例に残留が認められたが、その他はすべて検出限界未満となった。(参照 5)



表 10 豚におけるチアムリン製剤 24 時間間隔 2 回筋肉内投与後の組織中残留  
( $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (力価)/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

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

豚 (交雑種(LWD)、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 (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) 中のチアムリン濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.02  $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (力価)/mL)。

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  $\mu\text{g}$ (力価)/g)、次いで肝臓 (0.995  $\mu\text{g}$ (力価)/g)、肺 (0.902  $\mu\text{g}$ (力価)/g)、脂肪 (0.217  $\mu\text{g}$ (力価)/g)、大腸 (0.134  $\mu\text{g}$ (力価)/g)、腎臓 (検出限界未満~0.105  $\mu\text{g}$ (力価)/g)、筋肉 (検出限界未満~0.055  $\mu\text{g}$ (力価)/g)、血清 (すべて検出限界未満) の順であった。投与 7 日後以降は全例が検出限界未満となった。(参照 5)

### (3) 残留試験 (鶏)

#### ① 放射標識を用いた残留試験

鶏 (卵用鶏、6 羽/群) に  $^3\text{H}$  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、LSC により組織中残留を測定した。

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、3,800 及び 5,200  $\mu\text{g eq/kg}$  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れ 106,700 及び 1,350  $\mu\text{g eq/kg}$  であったが、皮膚/脂肪からは検出されなかった。最終投与 8 時間後には、代謝物 8- $\alpha$ -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比率は代謝物 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンよりかなり大きかったが、8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリ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カーであると考えられた。最終投与 8 時間後における 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンの平均濃度は、肝臓及び筋肉で 17,500 及び 50  $\mu\text{g eq/kg}$  で、皮膚/脂肪では 50  $\mu\text{g eq/kg}$  未満であった。(参照 3)

鶏 (肉用鶏) に  $^3\text{H}$  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、LSC により組織中残留を測定した。

最終投与 2 時間後の肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の平均総残留濃度は 108,000、550 及び 6,500  $\mu\text{g eq/kg}$  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残留濃度はそれぞれ 15,500、1,400 及び 2,200  $\mu\text{g/kg}$  であった。肉用鶏の組織において代謝物 8- $\alpha$ -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約 7、3 及び 2%であった。(参照 3)

## ② バイオアッセイによる残留試験

鶏 (肉用鶏(ハバード)、雌雄、3 羽/時点/投与群、3 羽/対照群) にチアムリン製剤を 5 日間強制経口投与 (チアムリンとして 50 又は 150 mg(力価)/kg 体重/日、対照群には乳糖を投与) 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、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  $\mu\text{g(力価)/g}$ 、脂肪 : 0.08  $\mu\text{g(力価)/g}$ )。

結果を表 11 に示した。

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、最終投与 5 日後以降は全組織が検出限界以下であった。

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、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)

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	胸筋	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

n=3 ND : 検出限界以下 — : 測定せず

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

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

鶏 (5 週齢、雌雄、9 羽<sup>2</sup>/時点/投与群、11 羽/対照群) にチアムリン製剤を 5 日間飲水投与 (平均 22.3 mg(力価)/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与 0、5、6、7 及び 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イにより測定した (定量限界 : 0.1 µg(力価)/g)。

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(力価)/g) が認められた。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)

#### (4) 残留試験 (卵)

鶏(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、卵中の残留を SC で測定した。

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 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-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 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。

<sup>2</sup> 3 羽の組織を集めて 1 プール検体とした。

チアムリンの残留濃度は 8- $\alpha$ -ヒドロキシムチリンより高かった。最終投与 3、5 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であり、卵白でそれぞれ 4,000、4,100 及び 4,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。チアムリンを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割合は、約 50%であった。(参照 3)

## (5) 残留試験 (七面鳥)

### ① GC による残留試験

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-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 試料として実施された。

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/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 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 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)

### ② 放射標識を用いた残留試験

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

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  $\mu\text{g eq}/\text{kg}$  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- $\alpha$ -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)

## 3. 遺伝毒性試験

チアムリンの遺伝毒性試験結果を表 12 にまとめた。(参照 3、4、5)

表 12 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 <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
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> B/r WP2 <i>try</i> <sup>-</sup> 、B/r WP2 <i>uvrA</i>	0、30、100、300 µg/plate (±S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> M45、H17	50、500、5,000 µg/disk (±S9)	陰性
		<i>B. subtilis</i> M45、H17	6,000 µg/disk (±S9)	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

—：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。

#### 4. 急性毒性試験

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、静脈内及び筋肉内の各投与経路により調べられている。

結果を表 13 に示した。(参照 3、4、5、12)

表 13 チアムリンの急性毒性試験結果

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

( ) : 95%信頼限界

## 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又は270mg/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、270mg/kg体重/日投与群で肝臓に脂肪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)

本試験における NOAEL は、90 mg/kg 体重/日と考えられた。

### (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 又は 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。電子顕微鏡所見では肝細胞に脂肪滴、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)

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 又は 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。

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 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、糞の硬化 (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変性がみられた。肝臓における投与の影響は、回復群で改善された。(参照 3)

本試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

### (4) 26 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

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 又は 10 mg/kg 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 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、残った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終了前の4又は8週間に投与した。

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例の肝臓には脂肪沈着がみられた。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、QT 延長及び双峰性の T 波の出現頻度が増加した。(参照 3)

本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

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

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、40 又は 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。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。

いずれの投与群においても死亡例はなかった。

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、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。

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がみられた。

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

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 及び Chol. が軽度に増加した。

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。

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 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、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。

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 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 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並びに 80 mg/kg 体重/日投与群の雌で脾臓の髄外造血が増加した。

回復期間後は、投与群は対照群と同程度に回復した。(参照 5)

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)

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 又は 30 mg/kg 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、飲水量の測定、一般状態観察、心電図、眼科学的検査、臨床検査、剖検、病理組織学的検査が行われた。



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。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考えられた。（参照 6）

本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

### （2）122 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、混餌投与）

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 又は 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。

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した。対照群と比較し、平均体重が 9%以上異なることはなく、雌の平均体重の変化に用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）

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った。

### （3）30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）

チアムリンの混餌投与（0、2、8 又は 32 mg/kg 体重/日）による 3 世代生殖毒性試験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）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された各群の動物に、同用量で 30 か月投与を継続した。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 か月後に剖検に供した。

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

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。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傾向はみられなかった。(参照 3、6)

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った。

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代生殖発生毒性試験 (ラット、混餌投与)

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、2、8 又は 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 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。

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、催奇形性はみられなかった。(参照 6)

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。催奇形性はみられなかった。

### (2) 生殖毒性試験 (ラット、経口投与)

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、55 又は 100 mg/kg 体重/日、2%ゼラチン溶液に懸濁) し、無投与の未経産雌と交尾させ、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、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。

その結果、投与に起因する毒性徴候はみられなかった。

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

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内であった。

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響を及ぼさないと考えられた。(参照 4)

ラット (OFA 系、10 週齢、雌) にチアムリンを経口投与 (0、30、55 又は 100 mg/kg 体重/日、2%ゼラチン溶液に懸濁) し、無投与の雄と 2 週間同居させ、生殖発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期間を通じて実施された。妊娠雌の半数を妊娠 13 日に安楽死の後検査し、残りは出産及び哺育させた。分娩後 21 日に親動物及び児動物ともに検査した。

その結果、投与に起因する毒性徴候はみられなかった。

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であった。

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内であった。

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響を及ぼさないと考えられた。(参照 4)

### (3) 生殖毒性試験 (豚、混餌投与)

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。

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) 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) する群を設け、いくつかの群では児の離乳まで投与した。母動物の健康、妊娠、出産、一腹の児数、児の成長及び生存率、発情周期及びその後の繁殖成績に影響はみられなかった。

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/日) した。健康状態、性欲及び精液の性状に影響を及ぼさなかった。(参照 3)

### (4) 発生毒性試験 (ラット、経口投与)

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 又は 300 mg/kg 体重/日、2%ゼラチン溶液に懸濁) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 21 日に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、胎児については外表、内臓及び骨格異常等について調べた。

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みられた。

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。

300 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。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。(参照 3、4)

本試験における母動物及び胎児毒性の NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

### (5) 発生毒性試験 (ウサギ、経口投与)

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 (0、30、55、100 又は 300 mg/kg 体重/日、2%ゼラチン溶液に懸濁) し、発生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、他の投与群では 15 匹であった。妊娠 29 日に、母動物では生存胎児数及び胚・胎児死亡数を、胎児については、外表及び内部器官の異常について調べた。

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及び死亡率の増加がみられた。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。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性（胎児数減少及び胎児体重減少）に影響していると思われたが、催奇形性は観察されなかった。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。（参照 3、6）

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。催奇形性はみられなかった。

## 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）

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チアムリンの約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている（表 14）。

表 14 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</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

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. で、全株 0.06 µg/mL 以下であった。MIC<sub>calc</sub><sup>3</sup>は 0.030 µg/mL (0.00003 mg/mL) と算出された。（参照 13）

## 9. ヒトにおける知見

チアムリンはヒト用医薬品としては使用されていない。

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を引き起こさなかった。

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

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

～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、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 3)

#### 10. 一般薬理試験 (マウス、ラット、イヌ、アカゲザル及びヒト)

チアムリンの一般薬理試験について表 15 にまとめた。(参照 3)

表 15 チアムリンの一般薬理試験

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

#### 11. その他の試験

##### (1) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)

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

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 時間後にはほとんど回復した。(参照 4)

### III. 食品健康影響評価

#### 1. 諸外国における評価

##### (1) EMEA における評価

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 は 0.03 mg/kg 体重/日 (1.8 mg/ヒト) と設定された。また、微生物学的 ADI が、ヒトの腸由来の異なる 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 µg/mL) を用いて CVMP の式により算出されている。

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

\*1: *in vitro* ではチアムリンの耐性は生じにくい。また、チアムリンは *in vivo* の腸内細菌に対する耐性は生じない傾向を示し、使用から 20 年たってもその耐性は非常に低い。プレウロムチリン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プラスミド媒介による耐性は生じにくい。

\*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 に上げると平均 2 倍に増加した。

\*3: ヒトの一日糞便量

\*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量の分画として、少なく見積もって 5% と設定された。

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えられた。(参照 3)

## (2) FDA における評価

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 で除して ADI が 0.03 mg/kg 体重/日と算定された。(参照 6)

## 2. 食品健康影響評価

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、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断された。

### (1) 毒性学的 ADI について

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、双峰性の 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 K の減少) 等であり、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

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当であると考えられた。

### (2) 微生物学的 ADI について

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

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 を算出すると、以下のとおりとなる。

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

\*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  $MIC_{50}$  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。

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当と考えられる。

### (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) よりも小さいことから、チアムリンの ADI としては、次の値を採用することが適当と考えられる。

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。

表 16 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、2/1、8/6、 32/48/64/48 (混餌投与)	— (発がん性記載なし)	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	
	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) 妊娠 6~15 日	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 空胞化の増加、体重減少傾向 (発がん性記載なし)	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)	
	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 (イヌ) NOEL : 3 mg/kg 体重/日	1 年間慢性毒性試験 (イヌ) 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

〈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	アルブミン
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
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
ECD	電子捕獲型検出器
EMA	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
NOEL	無作用量
(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
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
WBC	白血球数

〈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、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14<sup>th</sup> Edition, 2006
3. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,  
TIAMULIN, SUMMARY REPORT(1), 1999
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、日本全薬工業株式会社. チアムリン概要
5. 日本スクイブ株式会社. チアムリン注射液概要
6. FDA : ORAL DOSAGE FORM NEW ANIMAL DRUGS NOT SUBJECT TO  
CERTIFICATION ; 21 CFR PARTS 520 AND 556 , TOLERANCES FOR  
RESIDUES OF NEW ANIMAL IN FOOD ; TIAMULIN
7. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,  
TIAMULIN(Extension to rabbits), SUMMARY REPORT(2), 2000
8. NADA : Freedom of Information Summary , NADA140-916, 1993
9. NADA : Freedom of Information Summary , NADA139-472, 1994
10. NADA : Freedom of Information Summary , NADA139-472, 1987
11. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,  
TIAMULIN, SUMMARY REPORT(3), 2008
12. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority: JAPANESE  
POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR :  
TIAMULIN 2009
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  
影響についての調査