



府食第532号

平成26年7月17日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 津田 修治

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成25年11月12日付け厚生労働省発食安1112第1号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたガミスロマイシンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別添

# 動物用医薬品評価書

## ガミスロマイシン

2014年7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 .....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....	6
1. 用途 .....	6
2. 有効成分の一般名 .....	6
3. 化学名 .....	6
4. 分子式 .....	6
5. 分子量 .....	6
6. 構造式 .....	6
7. 使用目的及び使用状況 .....	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（ラット及びイヌ・排泄） .....	7
(2) 薬物動態試験（牛・吸収） .....	7
(3) 薬物動態試験（牛・吸収、分布） .....	7
(4) 薬物動態試験（牛・分布） .....	8
(5) 薬物動態試験（牛・排泄、代謝） .....	9
(6) 代謝試験（ラット、イヌ及び牛） .....	9
(7) 代謝試験（イヌ） .....	9
2. 残留試験 .....	9
(1) 残留試験（牛）① .....	9
(2) 残留試験（牛）② .....	10
3. 遺伝毒性試験 .....	11
4. 急性毒性試験 .....	11
(1) 急性毒性試験（ラット、経口投与） .....	11
(2) 急性毒性試験（ウサギ、経皮投与） .....	12
5. 亜急性毒性試験 .....	12
(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与） .....	12
(2) 13週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与） .....	12
(3) 13週間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与） .....	12
6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	13
(1) 52週間慢性毒性試験（イヌ、経口投与） .....	13

(2) 18 か月間発がん性試験 (マウス、混餌投与) .....	13
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット、混餌投与) .....	13
7. 生殖発生毒性試験.....	14
(1) 二世代生殖毒性試験 (ラット、混餌投与) .....	14
(2) 発生毒性試験 (マウス、強制経口投与) .....	15
(3) 発生毒性試験 (ラット、強制経口投与) .....	15
8. 牛における安全性試験.....	15
9. 微生物学的影響に関する試験.....	16
(1) ヒト腸内細菌に対する MIC .....	16
(2) 結腸内残留 .....	17
(3) 糞便結合試験 (ヒト) .....	17
(4) EMEA における経口投与による利用分画 .....	18
(5) 代謝物の腸内細菌に対する MIC .....	18
10. 一般薬理試験 .....	18
11. その他の毒性試験.....	18
(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ) .....	18
(2) 眼刺激性試験 (ウサギ) .....	19
III. 食品健康影響評価 .....	19
1. 諸外国の評価.....	19
(1) EMEA における評価.....	19
(2) FDA における評価.....	19
2. 毒性学的影響について.....	20
(1) 遺伝毒性試験 .....	20
(2) 亜急性毒性試験.....	20
(3) 慢性毒性及び発がん性試験.....	20
(4) 生殖発生毒性試験.....	20
(5) 毒性学的 ADI について .....	21
3. 微生物学的 ADI について .....	21
4. 食品健康影響評価について .....	21
・ 別紙：検査値等略称.....	22
・ 参照 .....	23

### 〈審議の経緯〉

- 2013年 11月 13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 1112 第1号）、関係資料の接受
- 2013年 11月 18日 第494回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 12月 18日 第81回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 2月 5日 第83回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 3月 18日 第85回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 5月 20日 第514回食品安全委員会（報告）
- 2014年 5月 21日から 6月 19日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 7月 17日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（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 冽子  
村田 容常

\* : 2012年7月2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〉

（2013年10月1日から）

津田 修治（座長\*）  
今井 俊夫（座長代理\*）  
荒川 宜親 戸塚 恭一  
池 康嘉 中山 裕之  
石原 加奈子 細川 正清  
今田 千秋 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 宮本 亨  
小林 健一 山田 雅巳  
下位 香代子 山中 典子  
高橋 和彦 吉田 敏則

\* : 2013年10月10日から

### 〈第81回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈第 83 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈第 85 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

## 要 約

マクロライド系抗生物質である「ガミスロマイシン」(CAS No. 145435-72-9)について、動物用医薬品製造販売承認申請資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験は、薬物動態 (ラット、イヌ及び牛)、残留 (牛)、遺伝毒性、急性毒性 (ラット及びウサギ)、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 (マウス及びラット)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

遺伝毒性試験において、*in vitro* の染色体異常試験で弱陽性の結果が示されたが、復帰突然変異試験及び *in vivo* の試験の結果はいずれも陰性であったことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。また、発がん性試験においても発がん性は認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではなく、一日摂取許容量 (ADI) を設定することが可能と考えられた。

各種毒性試験で得られた無毒性量 (NOAEL) 又は最小毒性量 (LOAEL) のうち最小値は、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験及び 52 週間慢性毒性試験における NOAEL 1 mg/kg 体重/日であり、毒性学的 ADI は、この NOAEL に安全係数として 100 (種差 10、個体差 10) を適用し、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた。

微生物学的 ADI は、VICH の式により 0.045 mg/kg 体重/日と算出した。

毒性学的 ADI が微生物学的 ADI より小さいことから、ガミスロマイシンの ADI を 0.01 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：ガミスロマイシン

英名：Gamithromycin

### 3. 化学名

IUPAC

英名：(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-13-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-7-propyl-1-oxa-7-azacyclopentadecan-15-one

CAS (No. 145435-72-9)

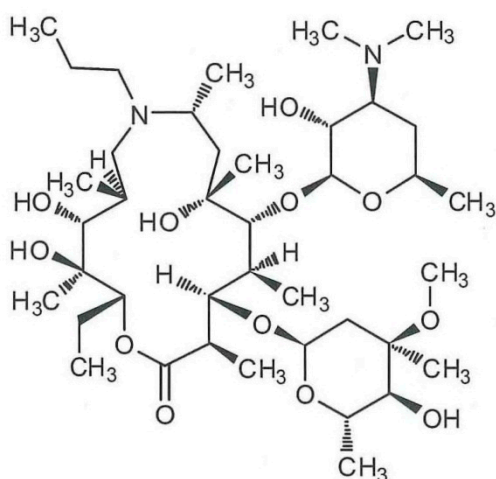
### 4. 分子式

C<sub>40</sub>H<sub>76</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

### 5. 分子量

777.04

### 6. 構造式



(参照 1)

### 7. 使用目的及び使用状況

ガミスロマイシンは、15員環のマクロライド系抗生物質で、細菌リボソームの構成ユ



ニットの一つである 50S サブユニット中の 23S rRNA に結合することで、ペプチジル tRNA の転位を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害することにより、発育・増殖を阻止する静菌作用を示す。広範囲の抗菌スペクトルを有し、特にマイコプラズマに対して優れた抗菌力を示す。

海外では、欧州諸国等において動物用医薬品として承認されており、パスツレラ、マンヘミア等の感染による牛細菌性呼吸器複合感染症（Bovine Respiratory Disease : BRD）に対する治療薬として使用されている。日本では、今回、牛（生後 13 月を超える雌の乳牛(食用に供するために搾乳されなくなったものを除く。)を除く。)の細菌性肺炎を適応症とする注射剤の製造販売承認が申請された。(参照 1、2、3)

ヒト用医薬品としては使用されていない。

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品製造販売承認申請資料等を基に、ガミスロマイシ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（ラット及びイヌ・排泄）

ガミスロマイシンをラット及びイヌに経口投与したとき、それぞれ主として糞便に 90%及び 74%が排泄された。(参照 4)

#### (2) 薬物動態試験（牛・吸収）

牛（アングス種、去勢雄及び雌）にガミスロマイシンを単回静脈内投与（3.0 mg(力価)/kg 体重）又は単回皮下投与（3.0、6.0 又は 9.0 mg(力価)/kg 体重）し、血漿中濃度が LC-MS/MS により測定された。

静脈内投与における  $C_{max}$  及び  $T_{1/2}$  は、それぞれ 3.14  $\mu\text{g/mL}$  及び 44.9 時間であり、投与 9 日後には検出限界未満になった。

皮下投与では、3.0、6.0 及び 9.0 mg(力価)/kg 体重投与における  $C_{max}$  はそれぞれ 0.18、0.75 及び 0.53  $\mu\text{g/mL}$  であり、 $T_{max}$  は、6.0 及び 9.0 mg(力価)/kg 体重の投与でそれぞれ 1 及び 0.69 時間であった。3.0 mg(力価)/kg 体重投与では、 $T_{max}$  の最低値は 15 分、最高値は 6 時間と個体差があった。3.0 及び 6.0 mg(力価)/kg 体重投与では、それぞれ投与 12 日後及び 10 日後に全例で定量限界（0.002  $\mu\text{g/mL}$ ）未満となったが、9.0 mg(力価)/kg 体重投与では、投与 14 日後においても全例から検出（平均 2.27  $\mu\text{g/mL}$ ）された。（参照 1、5）

#### (3) 薬物動態試験（牛・吸収、分布）

牛（Fleckvieh 種、雄、4 頭/時点）にガミスロマイシンを単回皮下投与（6.0 mg(力価)/kg 体重）し、投与 6 時間、1、3、5、8、10、12、15 及び 20 日後の血漿中並びに投与 1、5、10、15 及び 20 日後の肺中及び結腸内容物濃度（結腸内容物は 35 及び 58 日後も測定）の濃度が測定された。

血漿中濃度は投与 6 時間後に  $C_{max}$  (0.14~0.49  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、投与 3 日後までに急速に減少し、投与 20 日後には 1 例で確認されたのみであった。肺中濃度は、投与 1 日後に最高値 (12.2~22.2  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) に達し、投与 5 日後までに急速に減少し、投与 20 日後の濃度は 0.13~0.36  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。結腸内容物濃度は投与 1 日後に最高値 (3.44~5.56  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) に達し、投与 5 日後までに急速に減少し、投与 15 日後には定量限界 (0.1  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) 未満となった。(参照 1、6)

#### (4) 薬物動態試験 (牛・分布)

牛 (肉用種、去勢雄及び雌、各 2 頭/時点) に  $^3\text{H}$  標識ガミスロマイシン<sup>1</sup>を単回皮下投与 (6.0 mg/kg 体重) し、投与 21、49 及び 70 日後の肝臓、腎臓、肺、筋肉、腹部脂肪及び投与部位筋肉中の濃度が測定された。

結果を表 1 及び表 2 に示した。

総放射活性の残留は投与部位筋肉>肝臓>肺>腎臓>腹部脂肪≒筋肉の順に高く、雌 1 例の投与部位筋肉 (0.225  $\mu\text{g}(\text{eq})/\text{g}$ ) を除き、投与 70 日後までに 0.1  $\mu\text{g}(\text{eq})/\text{g}$  未満に減少した。

ガミスロマイシン未変化体の組織中濃度は投与部位筋肉>肝臓>腎臓>腹部脂肪≒筋肉の順に高く、総放射活性残留の結果と同じであった。雌 1 例の投与部位筋肉 (0.056  $\mu\text{g}(\text{eq})/\text{g}$ ) を除き投与 70 日後までに全ての組織で定量限界未満となった。これらのことから、投与部位を除き残留が最も高い肝臓が標的組織であると考えられた。また、肝臓、腎臓及び投与部位においては未変化体が主要残留物であり、総放射活性と同様の比率で消失する傾向がみられた。(参照 1、7)

表 1 牛における  $^3\text{H}$  標識ガミスロマイシン単回皮下投与 (6.0 mg/kg 体重) 後の組織中総放射活性平均残留濃度 ( $\mu\text{g}(\text{eq})/\text{g}$ )

試料	投与後日数		
	21	49	70
肝臓	2.35	0.307	0.057
腎臓	0.741	0.051	0.010
肺	0.841	0.090	0.038
筋肉	0.038	<0.0083	<0.0028~0.005
腹部脂肪	<0.0368~0.061	<0.0137~0.014	<0.0040
投与部位筋肉	16.05	0.649	0.080

n=4

<sup>1</sup> 標識部位 : 6 位

表 2 牛における  $^3\text{H}$  標識ガミスロマイシン単回皮下投与 (6.0 mg/kg 体重) 後のガミスロマイシン平均残留濃度 ( $\mu\text{g}(\text{eq})/\text{g}$ )

試料	投与後日数		
	21	49	70
肝臓	0.499	0.0308	—
腎臓	0.350	0.0137	—
筋肉	0.0103	—	—
腹部脂肪	—	—	—
投与部位筋肉	10.364	0.187	—~0.056

n=4 — : 定量限界 (0.010  $\mu\text{g}(\text{eq})/\text{g}$ ) 未満

### (5) 薬物動態試験 (牛・排泄、代謝)

牛 (肉用種、去勢雄、2頭) に  $^3\text{H}$  標識ガミスロマイシンを単回皮下投与 (6.0 mg/kg 体重) し、糞及び尿中の放射活性濃度の測定並びに肝臓、肺、腎臓、筋肉、注射部位筋肉、脂肪及び排泄物における代謝プロファイルの検討のための試験が実施された。

放射活性の大部分は投与後 2 週間に排泄され、投与後 70 日の糞及び尿における総回収率は各個体でそれぞれ 56.5 及び 76.3%であった。その多くは糞便中から回収され (42.5 及び 58.5%)、尿中への排泄は少なかった (14.0 及び 17.8%)。

また、主要残留物は未変化体であり、主要代謝物として、脱クラジノース体 (DECLAD) 及び DECLAD の脱アルキル化合物 (N-脱プロピル化体及び N-脱メチル化体) が認められ、微量ではあるが全ての組織からトランスラクトン誘導体 (TDO) が検出された。(参照 1、7、8、9)

### (6) 代謝試験 (ラット、イヌ及び牛)

ガミスロマイシンはラット、イヌ及び牛で同様の経路で代謝されることが示された。(参照 4)

### (7) 代謝試験 (イヌ)

イヌ (雌雄、各 2 頭/群) に  $^3\text{H}$  標識ガミスロマイシンを経口投与 (10.0 mg/kg 体重、24 時間間隔で 2 回投与) し、2 回目の投与 6 及び 24 時間後に、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、胆汁及び排泄物の代謝プロファイルを検討した。

主要残留物は未変化体であり、主要代謝物として DECLAD が認められた。また、全ての組織で TDO 及び微量の DECLAD の脱アルキル化合物が認められた。腎臓では、N-メチル水酸化体が主要代謝物であった。(参照 9)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (牛) ①

牛 (ホルスタイン種、3~5 か月齢、4 頭/時点) にガミスロマイシン (0 又は 6 mg(力価)/kg 体重(常用量)) を頸部に単回皮下投与し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び注

射部位筋肉の残留濃度が LC-MS により測定された（定量限界 0.01 µg/g）。

結果を表 3 に示した。

注射部位筋肉及び肝臓では投与 65 日後まで、腎臓では投与 40 日後まで残留が認められたが、筋肉及び脂肪では、投与 20 日後の脂肪 1 例（0.01 µg(力価)/g）を除き残留は認められなかった。（参照 1、10）

表 3 牛におけるガミスロマイシンの単回皮下投与（6 mg(力価)/kg 体重）後の平均組織中残留（µg(力価)/g）

試料	投与後時間（日）			
	20	30	40	65
筋肉	—	—	—	—
肝臓	0.39	0.25	0.13	—～0.06 <sup>a</sup>
腎臓	0.29	0.08	0.05	—
脂肪	—～0.01 <sup>a</sup>	—	—	—
小腸	0.06	0.02	—～0.01 <sup>a</sup>	—
注射部位直下筋肉	10.63	4.26	1.10	0.09

n=4 —：定量限界未満 a：測定値の一部が定量限界未満

## （2）残留試験（牛）②

牛（ホルスタイン種、4～6 か月齢、4 頭/時点）にガミスロマイシン（0 又は 6 mg(力価)/kg 体重(常用量)）を頸部に単回皮下投与し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び注射部位筋肉の残留濃度が LC-MS により測定された（定量限界 0.01 µg/g）。

結果を表 4 に示した。

肝臓、腎臓及び注射部位筋肉の各 2 例で投与 65 日後まで残留が認められたが、筋肉及び脂肪では、それぞれ 30 及び 40 日後に全例が定量限界未満となった。（参照 1、11）

表 4 牛におけるガミスロマイシンの単回皮下投与（6 mg(力価)/kg 体重）後の平均組織中残留（µg(力価)/g）

試料	投与後時間（日）			
	20	30	40	65
筋肉	—～0.01 <sup>a</sup>	—	—	—
肝臓	0.37	0.18	0.11	—～0.02 <sup>a</sup>
腎臓	0.47	0.17	0.13	—～0.02 <sup>a</sup>
脂肪	0.05	—～0.03 <sup>a</sup>	—	—
小腸	0.10	0.03	0.02	—
注射部位直下筋肉	3.46	0.56	0.11	—～0.03 <sup>a</sup>

n=4 —：定量限界未満 a：測定値の一部が定量限界未満

（1）及び（2）の残留試験の成績から、ガミスロマイシンの残留濃度は、時間の経過

に伴って減少し、注射部位筋肉を含む各組織において、投与 65 日後には ppb レベルまで減少した。

### 3. 遺伝毒性試験

ガミスロマイシンの遺伝毒性試験の結果を表 5 及び表 6 にまとめた。(参照 1、12、13、14、15)

表 5 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	0.0033、0.010、0.033、0.10、0.33、 1.0、3.3 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.033、0.10、0.33、1.0、3.3、10 µg/plate (±S9)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO) 細胞	250、500、1,000 µg/mL (±S9)、 4 時間処理、16 時間回復期間	陰性
		125、250、500 µg/mL (-S9)、 20 時間連続処理	弱陽性 <sup>a</sup>

a: 500 µg/mL で染色体の構造異常を有する細胞が軽度増加した (弱陽性)。1,000 µg/mL 以上では重篤な細胞毒性が認められ評価できなかった。

表 6 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス (ICR 系) 骨髓細胞	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性
不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラット (SD 系、雄) 肝細胞	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回経口投与 処理時間: 投与 2~4 時間	陰性
		0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回経口投与 処理時間: 投与 12~16 時間	陰性

以上のように CHO 細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験で弱陽性の結果であったが、復帰突然変異試験及び *in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であり、ガミスロマイシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

### 4. 急性毒性試験

#### (1) 急性毒性試験 (ラット、経口投与)

ラット (SD 系、8 週齢、雌雄各 5 匹/群) を用いて、経口投与による急性毒性試験が実施され、LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg 体重以上であった。(参照 1、16)

## (2) 急性毒性試験 (ウサギ、経皮投与)

ウサギ (NZW 種、雌雄、各 5 匹) を用いて、経皮投与による急性毒性試験が実施され、LD<sub>50</sub>は 2,000 mg/kg 体重以上であった。(参照 1、17)

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 5 匹/群) を用いたガミスロマイシンの 28 日間混餌投与 (0、0.5、1、3、10 又は 100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査及び臓器重量においては、投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で ALP の減少、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で BUN の増加並びに 3 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で Cl の増加が認められたが、用量相関性に乏しく正常範囲内の値であった。

病理組織学的検査において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の大型胆管上皮細胞の細胞質空胞化が認められた。(参照 1、18)

本試験における NOAEL は 10 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、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたガミスロマイシンの 13 週間混餌投与 (0、30、60 又は 100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量においては、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の胆管上皮の軽微から軽度の多病巣性の空胞化が認められた。(参照 1、19)

本試験における NOAEL は 60 mg/kg 体重/日と考えられた。

### (3) 13 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) を用いたガミスロマイシンの 13 週間経口投与 (0、1、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、摂餌量及び臓器重量においては、投与による影響はみられなかった。

30 mg/kg 体重/日投与群では、血液学的検査において MCV 及び MCHC の減少がみられたが、Hb 及び Ht に減少がみられなかったことから、赤血球生成に対する影響とは考えられなかった。血液生化学的検査においては、AST 及び ALT の増加がみられ、剖検所見において、胆嚢の肥厚が認められた。

病理組織学的検査において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の胆嚢で細胞質空胞化を伴った上皮過形成が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群ではマクロファージの浸潤を伴っていた。また、30 mg/kg 体重/日投与群では、全例に軽微な網膜の変性、雄 1 例に精巣上皮の軽微な空胞化、雌雄各 1 例に脳のスポンジ状変性、雄 2 例及び雌全例の肝臓に細胞質空胞化を伴う胆管上皮の肥大又は過形成がみられた。(参照 1、20)

3 mg/kg 体重/日以上投与群において胆嚢への影響が認められたことから、本試験における NOAEL は 1 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) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 6 匹/群) を用いたガミスロマイシンの 52 週間経口投与 (0、0.3、1 又は 3 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実施された。

3 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で死亡が認められたが、ビーグル種の特発性動脈炎の所見がみられ、被験薬との関連はなく、偶発的なものと考えられた。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量においては、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査において、3 mg/kg 体重/日投与群で、網膜の色素を欠く色素上皮細胞の軽微から中等度の空胞形成が雌雄各 1 例並びに精巣上体頭部及び体部の上皮空胞形成の発生率及び程度の上昇が雄 4 例で認められた。(参照 1、21)

本試験における NOAEL は 1 mg/kg 体重/日と考えられた。

### (2) 18 か月間発がん性試験 (マウス、混餌投与)

マウス (CD-1 系、3~4 週齢、雌雄各 70 匹/群(対照群、雌雄各 120 匹/群)) を用いたガミスロマイシンの 18 か月間混餌投与 (雄: 0、135、490 又は 1,430 ppm(0、23.7~33.3、86.9~122.1 又は 256.8~360.8 mg/kg 体重/日)、雌: 0、150、570 又は 1,670 ppm(0、34.0~44.0、127.5~165.0 又は 374~484 mg/kg 体重/日)) による発がん性試験が実施された。

雌では 1,670 ppm 投与群で摂餌量の低下及び体重増加抑制が、雄では全投与群で体重増加抑制がみられた。

一般状態、血液学的検査及び血液生化学的検査においては、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、1,430 ppm 投与群の雄において、ハーダー腺腺腫 (69 例中 5 例(7.25%)) が認められたが、この系統のマウスの背景所見として一般にみられるものであり (1.67~14.0%)、投与に起因するものとは考えられなかった。この他に投与に起因する腫瘍性病変は認められなかった。(参照 1、22)

本試験において発がん性はみられなかった。

### (3) 2 年間発がん性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、3~4 週齢、雌雄各 70 匹/群(対照群、雌雄各 120 匹/群)) を用いたガミスロマイシンの 2 年間混餌投与 (0、100、300 又は 1,000 ppm(雄: 0、6.1~11.1、18.3~33.3 又は 61~111 並びに雌: 0、7.5~13.1、22.5~39.3 又は 75~131 mg/kg 体重/日)) による発がん性試験が実施された。

1,000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量の低下傾向、体重の低下及び体重増加抑制がみられた。

一般状態、血液学的検査及び血液生化学的検査においては、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、100 及び 1,000 ppm 投与群の雄において、甲状腺に腫瘍性病変がみられ、ろ胞細胞腺腫が 1,000 ppm 投与群で 70 例中 6 例 (8.57%)、ろ胞細胞癌が 100 及び 1,000 ppm 投与群で各 70 例中 1 例 (1.43%) 認められたが、この系統のラットの背景所見として一般にみられるものであり (ろ胞細胞腺腫 1.67~12.0%、ろ胞細胞癌 0.87~3.85%)、ろ胞細胞腺腫は対照群 (120 例中 2 例) でも認められ、また、ろ胞上皮の過形成の増加は認められなかったことから、投与に起因するものとは考えられなかった。この他に投与に起因する腫瘍性病変は認められなかった。(参照 1、23)

本試験において、発がん性はみられなかった。

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 二世代生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、F<sub>0</sub>: 雌雄各 26 匹/群、F<sub>1</sub>: 雌雄各 20 匹/群) にガミスロマイシンを混餌投与 (0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日) し、二世代生殖毒性試験が実施された。ガミスロマイシンは、F<sub>0</sub> では交配 10 週前、F<sub>1</sub> では交配 11 週前から、交配期間 2 週間、交配終了後はそれぞれ F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児離乳 (生後 21 日) まで投与された。

100 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>0</sub> の雌において、妊娠後期に体重増加抑制がみられたが、これは一腹の産児数の減少によるものと考えられた。

繁殖成績については、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代ともに投与による影響は認められず、平均妊娠期間、膈スミア観察による性周期及び雄の生殖機能 (精巣上体及び精巣中の精子数並びに精子の運動性及び形態) にも投与に起因する影響はみられなかった。

病理組織学的検査においても、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代ともに、精巣、卵巣、子宮及び前立腺に投与の影響はみられなかった。

F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代の 100 mg/kg 体重/日投与群で、肝臓における胆管上皮細胞の空胞化がみられた。この病変は F<sub>2</sub> 世代ではみられなかった。

児動物の生存率には投与の影響はみられなかった。しかし、100 mg/kg 体重/日投与群では F<sub>0</sub> 世代における一腹の産児数が有意に減少していた。このため、同用量では児動物の体重の増加がみられた。F<sub>1</sub> 世代の児動物では、試験期間中、体重増加が認められた。10 mg/kg 体重/日投与群における生後 7 日並びに 10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群における生後 21 日でも、児動物に体重の増加がみられた。これら F<sub>1</sub> 世代の児動物の体重増加は、投与群における産児数が少ないことに関係していると考えられた。

F<sub>1</sub> 世代の離乳時の児動物における臓器重量においては、胸腺の絶対及び相対重量の増加がみられた。これらの変化は児動物の体重が大ききことに起因した変化と考えられた。F<sub>1</sub> 世代の児動物における顕著な発達の遅れはみられなかった。

F<sub>1</sub> 世代の母動物においても、100 mg/kg 体重/日投与群で産児数の減少がみられたが、有意差はなかった。

F<sub>2</sub> 世代の児動物では、体重や臓器重量に変化はみられなかった。(参照 1、24)

100 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓における胆管に組織学的な変化及び産児数の減少がみられたことから、母動物及び児動物に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考



えられた。

## (2) 発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

マウス（ICR系、25匹/群）の妊娠6日から妊娠17日までガミスロマイシンを強制経口投与（0、100、300又は1,000 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠18日に帝王切開して胎児を検査した。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が4例認められた。同群では4例（このうち2例は死亡例）に全胚吸収がみられた。また、自発運動低下、毛づくろいなし、眼瞼下垂、軟便・水様便、肝臓の淡色化、有意な体重減少及び有意な妊娠子宮重量の減少がみられた。300 mg/kg 体重/日投与群で有意な妊娠子宮重量の減少がみられたが、胎児数が僅かに少なかったことに起因するものと考えられた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重減少がみられ、骨格観察で、口蓋裂、前頭縫合拡大、不完全化骨口蓋、不完全化骨（形成不全）肋骨、胸骨化骨遅延並びに舌骨、尾椎骨、胸骨、前後肢の中手骨、足根骨、中足骨及び指骨における同腹児当たりの化骨数減少がみられた。（参照1、25）

本試験におけるNOAELは、母動物及び胎児ともに300 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

## (3) 発生毒性試験（ラット、強制経口投与）

ラット（SD系、25匹/群）の妊娠6日から妊娠18日までガミスロマイシンを強制経口投与（0、150、300又は450 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠21日に帝王切開して胎児を検査した。

母動物では、450 mg/kg 体重/日投与群で、17例の死亡が認められ、1例が切迫殺された。一般状態では、鼻及び口周囲の汚れ、脱水、腹部被毛の汚れ、軟便・水様便、低体温、紅涙、四肢の蒼白化及び体重の減少といった変化が顕著に認められた。300 mg/kg 体重/日投与群では、1例の死亡が認められ、流涎、体重の減少がみられた。また、全ての投与群で、摂餌量の減少、体重増加抑制及び妊娠子宮重量の減少が認められた。

胎児では、450 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重減少がみられ、波状肋骨発現率の増加、腰椎弓、胸骨中心及び坐骨又は恥骨の骨化遅延、尾骨、胸骨、剣状突起、前肢中手骨及び指節骨並びに後肢中足骨及び指節骨の化骨数減少がみられた。また、300 mg/kg 体重/日投与群では有意な体重減少がみられ、波状肋骨発現率の上昇、尾骨及び後肢指節骨の化骨数減少がみられた。（参照1、26）

以上の結果から、本試験における母動物のNOAELは求められず、LOAELとして150 mg/kg 体重/日、胎児のNOAELは、150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

## 8. 牛における安全性試験

子牛（アングス種、約7か月齢、雌雄各16頭/群）に本製剤を5日間間隔で3回皮下投与（ガミスロマイシンとして0、6（常用量）、18（3倍量）又は30（5倍量） mg/kg 体重/日）し、安全性試験が実施された。被験動物は初回投与5及び10日後に体重測定、血

液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施し、最終投与 5 日後に剖検した。また、試験期間中、一般状態及び投与部位反応の観察を実施した。

試験期間を通じて、どの投与群にも死亡例は認められず、一般状態及び体重変化において本製剤の投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、RBC、Ht 及び Hb の用量相関的な減少並びに PLT の用量相関的な増加が観察されたが、対照群との差は高いとはいえず、基準値の範囲内であった。血液生化学的検査では、BUN、Cre、Cl、Mg、P、Fe、ALT 及び T.Bil の減少並びに GGT の増加が認められたが、用量相関性はなかった。

病理組織学的検査では、注射部位における出血を伴う肉芽腫性炎症並びに胆嚢上皮における細胞質内空胞及びリンパ球過形成が認められた。胆嚢における細胞質内空胞は、マクロライド系抗生物質の共通するリン脂質症変化と考えられ、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例にみられたのみであった。

以上、本製剤の投与に起因する影響は、臨床学的に問題となる変化ではなく、安全性に問題はないものと考えられた。(参照 1、27)

## 9. 微生物学的影響に関する試験

### (1) ヒト腸内細菌に対する MIC

健康なヒトの腸管由来分離菌株に対するガミスロマイシンにおける MIC が調べられている (表 7)。(参照 28)

表 7 ヒト腸内細菌におけるガミスロマイシンの MIC

菌名	株数	MIC (µg/mL)			
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	幾何平均	範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	10	4	32	5.7	1~32
<i>Bacteroides</i> sp.	10	4	32	7.5	1~32
<i>Bifidobacterium</i> sp.	10	0.125	0.5	0.25	0.125~1
<i>Clostridium</i> sp.	10	0.25	16	0.6	0.062~>128
<i>Enterococcus</i> sp.	10	2	4	1.3	0.062~4
<i>Escherichia coli</i>	10	2	8	3.3	2~8
<i>Eubacterium</i> sp.	10	0.5	1	0.7	0.5~8
<i>Fusobacterium</i> sp.	10	0.5	32	1.4	0.125~>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	10	32	32	8.6	0.25~128
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	10	4	16	3.5	0.25~64

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. の 0.125 µg/mL であり、MIC<sub>calc</sub><sup>2</sup> は 0.74 µg/mL (0.00074 mg/mL) と算出された。

<sup>2</sup> 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值から算出

## (2) 結腸内残留

ガミスロマイシンの排泄に関するヒトにおけるデータはない。

しかしながら、類似物質であるアジスロマイシンにおけるヒトの排泄に関するデータに基づき、ガミスロマイシンは、ヒトへの経口投与により、一部は結腸に到達すると考えられる。ヒトにおけるアジスロマイシンの経口投与（500 mg(体重 60 kg のヒトで約 8.3 mg/kg 体重)）では、投与量の約 37%が血漿及び組織中に分布し、4.5%が尿中に排泄された。残りの 50~60%は胆汁及び糞便中に排泄されると考えられる。胆汁又は回腸造瘻液 (ileostomy fluid) 中のアジスロマイシンの約 50%が未変化体であるとされており、結腸に達する未変化体のアジスロマイシンは、経口投与量の約 25~30%と考えられる。

このことは、イヌにおけるガミスロマイシンの放射活性残留及び代謝試験から支持される。試験は、イヌ（ビーグル種、雌雄、各 2 匹/時点）に <sup>3</sup>H 標識ガミスロマイシンを経口投与（約 10.7 mg/kg 体重、約 24 時間間隔で 2 回投与）し、初回投与から最終投与 24 時間後まで、血液、尿及び糞便を採取し、最終投与 6 及び 24 時間後の血液、結腸内容物を含む組織及び液状物を採取した。最終投与後 6 及び 24 時間の排泄物から、それぞれ平均 19.1 及び 46.9%の放射活性が回収された。そのほとんどは糞便中に排泄され（最終投与後 6 時間で平均 12.5%及び 24 時間後で 34.8%）、尿中排泄は低かった（最終投与後 6 時間で平均 6.7%及び 24 時間後で 12.1%）。最終投与 24 時間後のイヌの結腸内容物におけるガミスロマイシンは、全経口投与量の約 34%であった。

申請者は、アジスロマイシンを用いたヒトにおける結果及びイヌにおけるガミスロマイシン経口投与の結果から、ヒトの結腸内細菌叢に対する抗菌活性を、約 30%としている。（参照 28、29）

ガミスロマイシンの糞便利用率については、イヌを用いた試験における結腸内残留の最大値である 34.8%を採用することが適当であると考えられた。

## (3) 糞便結合試験（ヒト）

ガミスロマイシンの糞便結合試験が 12 添加濃度（0、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2 及び 2.4 µg/mL）で実施された。糞便は 3 名のボランティア由来のもので、参照菌株として *Enterococcus gallinarum* を用いた。各濃度のガミスロマイシンは滅菌したヒト糞便試料（糞便濃度：0、25 及び 50 w/v%）と混合し、培養（0、0.5、1、2、6、8 及び 12 時間）した。

糞便濃度 25 w/v%では、結合は緩やかであり、結合率は、培養時間の経過と共に増加し 8 時間以降最大となった。糞便濃度 50 w/v%では、結合は迅速であり、培養時間を通して、最大の結合率（83.3%超）を示した。糞便濃度 50 w/v%が *in vivo* と最も近い状況であると考えられた。

以上の結果から、ガミスロマイシンと無希釈糞便による結合率は 83.3%を超えると考えられた。（参照 28）

#### (4) EMEAにおける経口投与による利用分画

EMEAでは、[Ⅱ. 9. (2)]のイヌの経口投与試験から得られた結腸内の回収率を44%としている。また、[Ⅱ. 9. (3)]の糞便結合試験結果においては、殺菌した糞便を用いていることから、酵素活性の低下があったと考えられ、83.3%超の結合率を採用せず、糞便濃度50%における結合率を最低レベルの50%とし、利用分画として0.22の値を用いている。(参照4、28、29)

#### (5) 代謝物の腸内細菌に対するMIC

ガミスロマイシンの代謝物DECLADのヒト腸内細菌叢に対するMICが調べられている。

DECLADは*Fusobacterium* 1菌株に弱い活性(MIC: 256 µg/mL)を示し、他のヒト腸内細菌叢49菌株に対しては、活性を示さなかった。(参照30)

### 10. 一般薬理試験

ガミスロマイシンの13週間反復投与による中枢神経系、呼吸器系、循環器系等に対する薬理作用について検討された。結果を表8にまとめた。(参照1、31)

表8 ガミスロマイシンの13週間反復投与による一般薬理試験結果

試験項目		動物種 (投与経路)	投与量 (mg/kg 体重)	結果
中枢神経系	一般状態・行動・中枢神経系	ラット (SD系) (経口)	0.5、1、3、10及び100	影響なし
		イヌ (ビーグル種) (経口)	3、10及び30	影響なし
呼吸器系	呼吸の一般状態	ラット (SD系) (経口)	0.5、1、3、10及び100	影響なし
		イヌ (ビーグル種) (経口)	3、10及び30	影響なし
循環器系	心電図	イヌ (ビーグル種) (経口)	3、10及び30	影響なし
腎機能	血液生化学検査 (BUN、Cre)	ラット (SD系) (経口)	0.5、1、3、10及び100	影響なし
血液凝固	血液学的検査 (PT、APTT)	イヌ (ビーグル種) (経口)	3、10及び30	影響なし

### 11. その他の毒性試験

#### (1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW種、雄2匹、雌1匹) の除毛した背部皮膚に、ガミスロマイシン (0.5g/匹) を塗り4時間適用した。

その結果、雄 1 例で、軽微な紅斑が投与 1 時間後から 72 時間後まで認められたが、投与 7 日後までには回復した。ガミスロマイシンは僅かに刺激性であると判定された。(参照 1、32)

## (2) 眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、雌、3 匹) の右眼にガミスロマイシン (0.1 g) を単回投与し検査した。

その結果、発赤は投与 1 時間後に全例で認められ、7 又は 14 日後まで持続した。結膜浮腫は投与 1 時間後に全例で認められ、72 時間又は 14 日後まで持続した。角膜では、投与 24 時間後に全例で真珠状光沢を示す部分が認められ、2 例では、投与 14 日後に混濁が認められた。また、投与 21 日後に全例で虹彩の病変が認められた。ガミスロマイシンは眼刺激性物質と判定された。(参照 1、33)

## III. 食品健康影響評価

### 1. 諸外国の評価

#### (1) EMEA における評価

EMEA では、毒性学的 ADI について、イヌの 52 週間慢性毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI 0.01 mg (10 µg) /kg 体重/日を設定した。

微生物学的 ADI については、MIC<sub>calc</sub> 0.74 µg/mL から、下記の式により算定されている。

$$\text{ADI} = \frac{0.74 (\mu\text{g/mL}) \times 220^{1)}}{0.22^{2)} \times 60^{3)}} = 12.33 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

1): 結腸内容物の量 (g)

2): 経口投与による利用可能な分画 (0.44 × 0.5)

3): ヒト体重 (kg)

毒性学的 ADI (10 µg/kg 体重/日) は微生物学的 ADI (12.33 µg /kg 体重/日) より低いことから、EMEA では、ガミスロマイシンの ADI として、毒性学的 ADI を採用することが適当であるとしている。(参照 4)

#### (2) FDA における評価

FDA では、毒性学的 ADI について、イヌの 52 週間慢性毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI 0.01 mg (10 µg) /kg 体重/日を設定した。

微生物学的 ADI については、MIC<sub>calc</sub> 0.477 µg/mL から、下記の式により算定されて

いる。

$$\text{ADI} = \frac{0.477 (\mu\text{g/mL}) \times 220^{1)}}{0.05^{2)} \times 60^{3)}} = 35 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

1) : 結腸内容物の量 (g)

2) : 経口投与による利用可能な分画 (0.30 × 0.17)

3) : ヒト体重 (kg)

毒性学的 ADI (10 μg/kg 体重/日) は微生物学的 ADI (35 μg/kg 体重/日) より低いことから、FDA では、ガミスロマイシンの ADI として、毒性学的 ADI を採用することが適当であるとしている。(参照 34)

## 2. 毒性学的影響について

### (1) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験が、*in vivo* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施された。*in vitro* 試験の CHO 細胞を用いた染色体異常試験で弱陽性の結果が得られたものの、*in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であり、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

### (2) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験については、ラットの 28 日間及び 13 週間経口投与試験並びにイヌの 13 週間経口投与試験が実施された。これらの試験の中で、最も低い用量において認められた毒性は、イヌを用いた試験でみられた胆嚢病変であり、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。

### (3) 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験については、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験並びにマウスを用いた 18 か月間及びラットを用いた 2 年間の発がん性試験が実施された。イヌを用いた試験においては、網膜等への影響による NOAEL 1 mg/kg 体重/日が得られた。いずれの試験においても、発がん性はみられなかった。

### (4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、ラットを用いた二世世代生殖毒性試験並びにマウス及びラットを用いた発生毒性試験が実施された。二世世代生殖毒性試験では、母動物で肝臓における胆管への影響及び児動物で産児数の減少がみられ、NOAEL は母動物、児動物共

に 30 mg/kg 体重/日であった。マウスの発生毒性試験では、母動物で一般状態への影響、胎児で体重減少、骨格異常等がみられ、NOAEL はともに 300 mg/kg 体重/日であった。ラットの発生毒性試験では、母動物の全投与群で、体重増加抑制及び妊娠子宮重量の減少、胎児では骨格への影響がみられ、母動物では LOAEL として 150 mg/kg 体重/日、胎児では NOAEL 150 mg/kg 体重/日であった。いずれの発生毒性試験においても催奇形性はみられなかった。

#### (5) 毒性学的 ADI について

ガミスロマイシンは、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。また、発がん性試験においても発がん性は認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではなく、ADI を設定することが可能と考えられた。

各種毒性試験で得られた NOAEL 又は LOAEL のうち最小値は、イヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験及び 52 週間の慢性毒性試験における NOAEL 1 mg/kg 体重/日であり、毒性学的 ADI は、この NOAEL に安全係数として 100 (種差 10、個体差 10) を適用し、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた。

### 3. 微生物学的 ADI について

ヒト臨床分離株等に対する MIC<sub>calc</sub> から微生物学的 ADI を算出することができる。

細菌が暴露される分画は、糞便利用率として、[Ⅱ. 9. (2)]のイヌの経口投与試験から得られた 34.8%、抗菌活性の低下率として、[Ⅱ. 9. (3)]の糞便結合試験結果における結果から 16.7% (100-83.3%) を採用することが適当と考えられる。

微生物学的 ADI は、0.00074 mg/mL の MIC<sub>calc</sub> に、細菌が暴露される分画 0.06 (0.348 × 0.167)、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、

$$\text{ADI} = \frac{0.00074 \text{ (mg/mL)} \times 220^{*1}}{0.06^{*2} \times 60^{*3}} = 0.045 \text{ mg/kg 体重/日}$$

\*1: 結腸内容物(g)

\*2: 経口投与による利用可能な分画: 0.348 × 0.167 = 0.06

\*3: ヒト体重 (kg)

と算出された。

### 4. 食品健康影響評価について

ガミスロマイシンについては、遺伝毒性発がん物質ではなく、ADI を設定することが可能と考えられた。

毒性学的 ADI (0.01 mg/kg 体重/日) は、微生物学的 ADI (0.045 mg/kg 体重/日) よりも小さいことから、ガミスロマイシンの ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ガミスロマイシン 0.01 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
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)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
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)]
BUN	血中尿素窒素
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C <sub>max</sub>	血（漿）中最高濃度
Cre	クレアチニン
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP)
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
Ht	ヘマトクリット値
LC- (MS/) MS	液体クロマトグラフィー・(タンデム) 質量分析
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
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
MIC <sub>90</sub>	90%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間



〈参照〉

1. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請ザクトラン概要書（未公表）
2. 明石 敏：マクロライド系抗菌薬を中心に 治療薬シリーズ(19)抗細菌薬②. 日薬理誌, 2007 ; 130 : 294-298
3. 井上松久, 賀来満夫, 西野武志, 平淳洋一, 河野茂：新規ケトライド系抗菌薬の細菌学的検討－Telithromycin を中心に－. 日本化学療法学会雑誌, 2003 ; Vol.51 No.5 : 278-288
4. EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, GAMITHROMYCIN (Bovine species), EUROPIAN PUBLIC MRL ASSESSMENT REPORT(EPMAR),2009
5. Evaluation of the pharmacokinetic profile of ML-1, 709,460 in plasma from cattle treated with a single intravenous dose (3 mg/kg) or a single subcutaneous dose at 3, 6, or 9 mg/kg of ML-1,709,460. Merial Study Number PR&D 0099101, 2004（未公表）
6. A Study to determine pharmacokinetic / pharmacodynamic parameters and local tolerance of ML-1, 709,460 in ruminating cattle after a single subcutaneous dose of 6 mg/kg body weight. Merial Study Number PR&D 0122001, 2006（未公表）
7. Distribution and excretion of total residues after the subcutaneous dosing in cattle with [<sup>3</sup>H]ML-1 , 709,460. Merial Study Number PR&D 0078101, April 20, 2004（未公表）
8. Metabolite profile of eHJML-1,709,460 in selected cattle tissue samples from PR&D 0078101. Merial Study Number PR&D 0078501, 2004（未公表）
9. Comparison of the Metabolism of [<sup>3</sup>H]ML-1,709,460 in Cattle and Dog . Pharmaceutical Research & Development Merial Limited SUMMARY REPORT, 2009（未公表）
10. ME4132 (ガミスロマイシン製剤)の牛における残留試験(I), 試験番号 09-022- I（未公表）
11. ME4132 (ガミスロマイシン製剤)の牛における残留試験(II), 試験番号 09-022- II（未公表）
12. ML- 1,709,460: Bacterial reverse mutation assay using the Salmonella typhimurium/Escherichia coli plate incorporation test with and without metabolic activation (Ames test). Merial Study Number PR&D 0061501, 2001（未公表）
13. ML-1,709,460: In vitro mammalian chromosome aberration test using chinese hamster ovary (CHO) cells. Merial Study Number PR&D 0076701, 2001（未公表）
14. ML-1,709,460: Unscheduled DNA synthesis (UDS) assay using mammalian liver cells exposed in vivo. Merial Study Number PR&D 0061401, 2001（未公表）
15. ML-1,709,460: Mammalian erythrocyte micronucleus test. Merial Study Number PR&D 0061301, 2002（未公表）

16. ML-1,709,460: Acute oral toxicity study in rats (Limit test) . Merial Study Number PR&D 0055601 (未公表)
17. ML-1,709,460: Acute dermal study in rabbit. Merial Study Number PR&D 0057501 (未公表)
18. ML-1,709,460: 28-day oral (Diet admixture) toxicity study in rats. Merial Study Number PR&D 007960 I, 2002 (未公表)
19. ML-1,709,460: 13-Weeks oral (Diet admixture) toxicity study in rats. Merial Study Number PR&D 0085101, 2003 (未公表)
20. ML-1,709,460: 13-Week oral gavage toxicity study in dogs. Merial Study Number PR&D 0041701 (未公表)
21. ML-1,709,460: 52-Week oral (Capsule) toxicity study in beagle dogs. Merial Study Number PR&D 0090601, 2004 (未公表)
22. ML-1,709,460: 18-month oral (diet admixture) carcinogenicity study in mice. Merial Study Number PR&D 0100401 (未公表)
23. ML-1,709,460: 2-year oral (diet admixture) carcinogenicity study in rats . Merial Study Number PR&D 0090501, 2005 (未公表)
24. ML-1,709,460: Two-generation oral (diet admixture) reproductive toxicity study in rats. Merial Study Number PR&D 0100501, 2005 (未公表)
25. ML-1,709,460: Definitive oral (gavage) developmental toxicity study in mice. Merial Study Number PR&D 0070401, 2004 (未公表)
26. ML-1,709,460: Definitive oral (gavage) developmental toxicity study in rats. Merial Study Number PR&D 0070301, 2005 (未公表)
27. Evaluation of the Safety of ML-1, 709,460 Injection When Administered as a Single Subcutaneous(SC) Dose to Cattle at 1 X , 3 X , and 5 X the Recommended Use Level for 3 X the Projected Duration of Use. Merial Study Number PR&D 0097101, 2005 (未公表)
28. Determination of Microbiological ADI For Gamithromycin . Microbiological Safety Expert Report MBC, 2006 (未公表)
29. In-Life Phase of the Metablism of [<sup>3</sup>H]-ML-1,709,460 in Dogs. Pharmaceutical Research & Development Merial limited IN-LIFE PHASE FINAL REPORT, 2004 (未公表)
30. Activity of ML-1,853,004-000P against 50 bacterial strains of human gut origin: determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC). Merial Study Number PR&D 0071001 (未公表)
31. ガミスロマイシン(ML-1, 709, 460) の一般薬理作用. Meiji Seika ファルマ株式会社 (未公表)
32. ML-1,709,460: Acute dermal irritation study in rabbits. Merial Study Number PR&D 0057501, 2002 (未公表)
33. ML-1,709,460: Acute eye irritation study in rabbits. Meria1 Study Number PR&D 0057601, 2002 (未公表)

ガミスロマイシンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 26 年 5 月 21 日～平成 26 年 6 月 19 日
2. 提出方法 郵送、インターネット、ファックス
3. 提出状況 1 通
4. 意見・情報の概要及び肥料・飼料等専門調査会の回答

	意見・情報の概要※	専門調査会の回答
1	<p>資料は良く整理され分かり易いものです。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ADI 値は妥当でしょう。</li> <li>2. 諸毒性試験の関する所見・意見も妥当でしょう。</li> </ol>	<p>1 及び 2. について 御意見ありがとうございました。 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。</p>

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

### 動物用医薬品「ガミスロマイシン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 523 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 514 回会合資料 (変更前)
P7 L↓2	ペプチジル tRNA の <u>転位</u>	ペプチジル tRNA の <u>転移</u>
P7 L↓7	牛 (生後 13 月を超える雌の乳牛(食用に供 するために搾乳されなくなったものを除 く。)を除く。)	牛 (搾乳牛を除く。)
P8 L↓4	<u>結腸</u> 内容物	<u>盲腸</u> 内容物

※修正箇所は、第 523 回会合資料におけるページ数

P ; ページ数、L↓ ; 当該ページの上から数えた行数