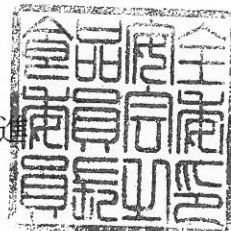




府食第587号  
平成25年7月22日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 通



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第87号をもって貴省から当委員会に意見を求められたフラボフォスフォリポールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フラボフォスフォリポールの一日摂取許容量を0.048 mg/kg 体重/日とする。

別添

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7月

食品安全委員会

## 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	6
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）	7
(3) 薬物動態試験（豚、代謝、静脈内投与）	7
2. 残留試験	8
(1) 残留試験（豚）	8
(2) 残留試験（鶏）	9
(3) 残留試験（鶏、卵）	11
(4) 残留試験（鶏卵）	13
(5) 残留試験（ラット）〈参考データ〉	13
3. 遺伝毒性試験	14
4. 急性毒性試験	14
5. 亜急性毒性試験	15
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）	15
(2) 91日間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）	16
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ、混餌投与）	16
6. 慢性毒性及び発がん性試験	17
(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）〈参考データ〉	17
(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）	17
7. 生殖発生毒性試験	18
(1) 多世代生殖毒性試験（ラット、混餌投与）	18
(2) 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）	19

8. 対象動物を用いた安全性試験	19
(1) 140 日間安全性試験 (豚)	19
(2) 90 日間安全性試験 (豚)	20
(3) 2 年間安全性試験 (鶏)	20
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)	20
(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)	20
10. ヒトに関する知見	21
11. 微生物学的影響に関する試験	21
(1) 臨床分離菌に対する MIC	21
Ⅲ. 食品健康影響評価	22
1. オーストラリアにおける評価について	22
2. 毒性学的 ADI について	22
3. 微生物学的 ADI について	22
4. ADI の設定について	23
・ 別紙：検査値等略称	24
・ 参照	25

### 〈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87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）  
2013年 2月 19日 第67回肥料・飼料等専門調査会  
2013年 5月 27日 第475回食品安全委員会（報告）  
2013年 5月 28日から 6月 26日まで 国民からの意見・情報の募集  
2013年 7月 5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  
2013年 7月 22日 第482回食品安全委員会（報告）  
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

### 〈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 洌子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

\*：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

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、動物用医薬品承認申請時資料、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。

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

フラボフォスフォリポールについては、染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験が実施されていないが、*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謝活性化の有無に関わらず陰性であった。また、ラットを用いた子宮内暴露及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、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、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。

各種毒性試験で得られた最小の無毒性量(NOEL)は、ウサギを用いた発生毒性試験における14 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、この試験は設定された用量の公比が大きいため、フラボフォスフォリポールの毒性学的ADIの設定の根拠とすることは適切でないと考えられ、また、フラボフォスフォリポールは、経口投与では、そのほとんどが体内に吸収されることなく、代謝されずに排泄されることから、毒性学的ADIは設定せず、微生物学的影響によりADIを設定することが適当であると考えた。

微生物学的ADIについては、VICHの式により、0.048 mg/kg 体重/日と算出された。

以上より、フラボフォスフォリポールのADIを0.048 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

### 1. 用途

抗菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フラボフォスホリポール

英名：Flavophospholipol

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

### 3. 化学名

(参考)

IUPAC :

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

CAS (No. 11015-37-5 )

### 4. 分子式

(参考)

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

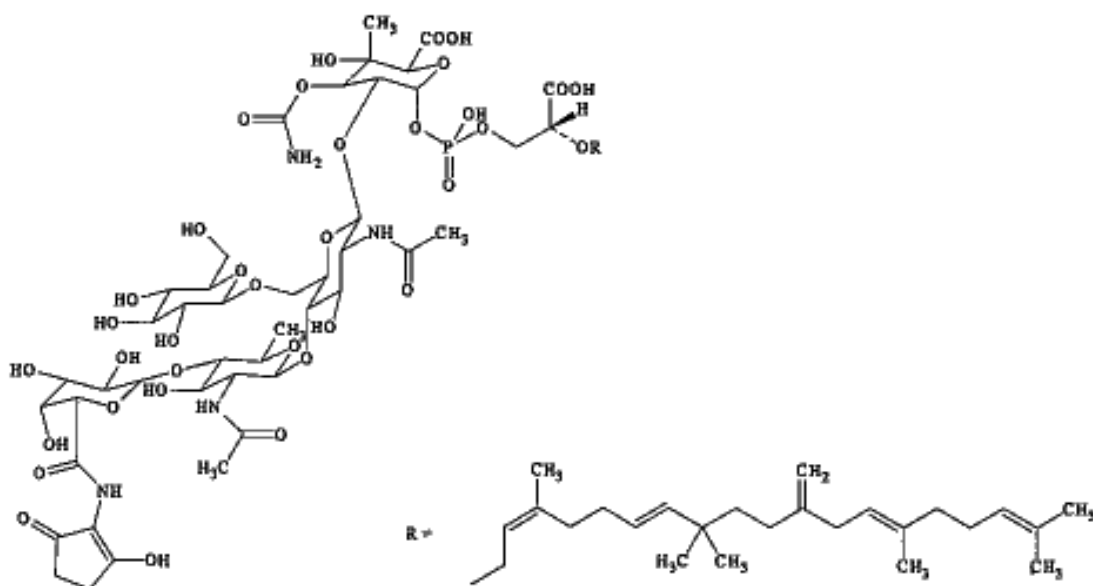
### 5. 分子量

(参考)

1584 (Moenomycin A)

### 6. 構造式

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い。(参照 3)



(参考) Moenomycin A

(参照 2)

## 7. 使用目的及び使用状況等

フラボフォスフォリポールは、*Streptomyces* 属の 4 種の細菌 (*Streptomyces bambergiensis*, *S. ghanaensis*, *S. geysiriensis* 及び *S. ederenis*) が産生する含リン多糖類系<sup>1</sup>の抗生物質で、主にグラム陽性菌に有効である。作用機序は、細菌の細胞壁の生合成阻害である。

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、4)

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されていない。

ヒト用医薬品としても承認されていない。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>2</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、動物用医薬品承認申請時資料、オーストラリア政府提出資料等を基に、フラボフォスフォリポール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。

<sup>1</sup> phosphoglycolipids ともいわれる。

<sup>2</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



## 1. 薬物動態試験

### (1) 薬物動態試験 (鶏、吸収・排泄)

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(力価)、2.322 mg(力価)/羽) し、バイオアッセイ (カップ法、検出限界 : 0.1 µg(力価)/g) により糞中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 mg 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れずに、排泄された。(参照 3)

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 (550 ppm(力価) (55.6 mg(力価)/日/羽)) し、バイオアッセイ (カップ法、検出限界 : 0.1 µg(力価)/g) に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 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、回収率は投与量 の 100.4%であった。(参照 3)

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%) を単回強制経口投与 (2.117 mg(力価)/羽、カプセル) し、投与後 72 時間までの排泄物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、検出限界 : 糞 0.1 µg(力価)/g、尿 0.02 µg(力価)/g) により測定された。

糞中からは、投与 11 時間後までに 1.982 mg、24 時間後まででは 1.991 mg 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、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 未満であった。

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、フラボフォスフォリポールは、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)

### (2) 薬物動態試験 (豚、分布)

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 (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、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 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、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、上記の組織等には分布しないと考えられた。(参照 3)

### (3) 薬物動態試験 (豚、代謝、静脈内投与)

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 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 日後に投与量のほぼ全量が、生体内及び排泄物中から回収された。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פורリポールは代謝を受けていないことが示された。(参照 3)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (豚)

#### ① 60 日間混餌投与試験

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פור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 又は 90 ppm) による試験が実施され、各組織 (肝臓、腎臓、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 : 0.05 mg(力価)/kg) により測定された。

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、疾病の徴候及びその他の異常は認められなかった。

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פורリポールは検出されなかった。(参照 5)

#### 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(力価)) 試験が実施され、採取した試料中のフラボフォスפור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פור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)

表 1 子豚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%)	組織中残留濃度 (mg/kg)
豚 (初体重 20 kg、 5 頭/群)	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 <sup>a</sup>
豚 (初体重 22.5 kg、 10 頭/群)	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 <sup>a</sup>
豚 (7~9 週齢、 5 頭/群)	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 <sup>a</sup>
豚 (5~6 週齢、 雌雄各 3 頭)	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 <sup>b、c</sup>

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。

### ③ 90 日間混餌投与試験

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% 製剤を 90 日間混餌投与 (0 又は 100 ppm(力価)) した試験が実施され、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 (カップ法及び穿孔平板法、定量菌株: *Bacillus cereus* ATCC 19637) により測定された。

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(穿孔平板法): 0.6 mg(力価)/L(血液)、0.48 mg(力価)/kg(筋肉、心臓、腎臓及び脾臓)及び 0.56 mg(力価)/kg(肝臓及び脂肪組織))。 (参照 3)

## (2) 残留試験 (鶏)

### ① 8 週間混餌投与試験

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、100 又は 1,000 ppm(力価)) した試験が実施され、胸筋肉及び肝臓中のフラボフォスフ

オリポール濃度がバイオアッセイ（カップ法、定量菌株：*B. cereus* ATCC 19637）により測定された（定量限界：0.3 mg(力価)/kg）。

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界以下であることが示された。（参照 3）

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 0.1～0.2 mg/kg、血液 0.1 mg/L）。

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。（参照 3）

## ② 6 週間混餌投与試験

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(力価)）試験が実施され、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：*Staphylococcus aureus* 及び *B. cereus*、検出限界：筋肉 1.0、肝臓及び腎臓 2.5、骨 0.5(mg(力価)/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フォリポール濃度は、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週間後並びにその後の休薬期間（1～2週間）の後に測定された。

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フォリポールの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 及び検出限界未満～0.5 mg(力価)/kg）が、休薬1週間後ではいずれの投与期間の場合においても検出限界未満～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）

## ③ 4 週間混餌投与試験

肉用鶏（6週齢ヒナ、雄、6羽/群）へのフラボフォスフォリポール（純度 0.22%、菌体末）を用いた4週間混餌投与（0 又は 550 ppm(力価、推奨投与濃度(0.5 ppm)の1,100倍））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スフォリポール濃度が測定された。

結果を表2に示した。フラボフォスフォリポールは、いずれの試料からも検出されなかった。（参照 3）

肉用鶏（6週齢ヒナ、雄、6羽/群）を用いて、フラボフォスフォリポールの4週間混餌投与（0、1,100、1,650 又は 5,000 ppm(力価)）試験が実施された。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フォスフォリポール濃度が測定された。

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投与群の腎臓から5 µg(力価)/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かった。（参照3）

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

投与区分 (ppm(力価))	組織	最終投与後の時間		
		0 <sup>a</sup>	2週間後 <sup>b</sup>	3週間後 <sup>c</sup>
550	筋肉	ND	ND	ND
	肝臓	ND	ND	ND
	腎臓	ND	ND	ND
	血液	ND	—	—
1,100	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	筋肉	ND	—	—
	肝臓	ND	—	—
	腎臓	11.5、13.5、13.5	—	—
	血液	0.30、0.55、1.20	—	—
5,000	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(力価)/kg 又は mg(力価)/L) 未満

—: 検査未実施

### (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(力価)）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）

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(力価))	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(力価)/kg)
肉用鶏 (15日齢ヒナ、6羽/群)	0、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 <sup>a</sup>
肉用鶏 (初生ヒナ、雄、 3～6羽/群)	0、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 <sup>a</sup>
肉用鶏 (初生ヒナ)	0、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 <sup>a</sup>
卵用鶏 (初生ヒナ、20羽)	0、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 <sup>a</sup>
肉用鶏 (8日齢)	0、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 <sup>a</sup>
肉用鶏 (6週齢ヒナ、5羽)	1,125	90日間	菌体末 (0.225)	筋肉及び肝臓から検 出なし <sup>a</sup> 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)	0、100	10週間	菌体末 (0.2)	皮膚/脂肪から検出な し <sup>b</sup>
採卵鶏 (12か月 齢、投与群:11羽、 対照群:30羽)	0、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 <sup>c</sup>

採卵鶏（5～18か月齢、投与群：5羽/群、対照群：6羽/群）	0、5、50	2か月間	純品	卵白、卵黄及び卵巣から検出なし <sup>d</sup> (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。)
--------------------------------	--------	------	----	--

\*：投与開始後3、11及び15週間後の残留値を測定

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(力価)/kg 又は mg(力価)/L)

b) 検出限界：脂肪付き皮膚 0.07 (mg(力価)/kg)

c) 検出限界：卵 0.02～0.14 (mg(力価)/kg)

d) 検出限界：卵白 0.01、卵黄及び卵巣 0.04 (mg(力価)/kg)

## ② 12週間混餌投与試験

採卵鶏（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（bambermycins）の12週間混餌投与（0、20、50又は100 ppm(力価、推奨最高投与濃度(2～4 ppm)の25～50倍)）試験が実施された。

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、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、検出限界：0.0125 mg(力価)/kg）により行われた。

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ルの残留は検出されなかった（定量限界：0.05 mg(力価)/kg）。（参照6）

## (4) 残留試験（鶏卵）

採卵鶏（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%含有製剤を用いた混餌投与（0、20又は100 ppm(力価)）試験が実施された。投与1日前、投与後1、3、5、7、10及び15日後に卵を採取（対照群：2個、20及び100 ppm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。

適用濃度の10～20倍に相当する100 ppm投与群を含む全ての試料において、フラボ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、卵黄 0.05 mg(力価)/kg、回収率：卵白、卵黄ともにほぼ100%）。（参照3）

## (5) 残留試験（ラット）〈参考データ〉

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15%）を用いた2年間混餌投与（50 ppm(力価)）が行われ、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、定量菌株：*S. aureus* 及び *B. cereus*）により測定された。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(力価)/kg 又は mg(力価)/L)）。(参照 3)

### 3. 遺伝毒性試験

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)

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)



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 <sub>50</sub> (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 雄 10	100	静脈内	540	—
	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	—

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、その後けいれんがみられた。(参照 3)

フラボフォスフォリポールの経口投与による LD<sub>50</sub> は、マウス、ラット及び鶏のいず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。

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

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 90 日間混餌投与 (0(対照群 1 及び 2)、1,000 又は 10,000 ppm(力価)、雄 : 0、86.9 又は 824.9 mg(力価)/kg 体重/日、雌 : 0、93.6 又は 910.9 mg(力価)/kg 体重/日、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。) 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 54.8%）が用いられた。

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 投与群では 3.3%であった。

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みられ、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に回復した。

血液学的検査では、全ての群で正常の範囲内であった。

血糖値も全ての群で正常であった。

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あり、対照群と投与群で異なる所見は認められなかった。

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れなかった。（参照 3）

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/日）と考えられた。

## （2）91 日間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

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%）の 91 日間混餌投与（0、10、50 又は 500 ppm（力価）、雄：0、0.72、3.41 又は 38.5 mg（力価）/kg 体重/日、雌：0、0.73、3.50 又は 38.1 mg（力価）/kg 体重/日）試験が実施された。

一般状態では、全ての群において著明な変化はみられなかった。

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、投与による発育促進効果と推定された。

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られなかった。尿検査は、実施されなかった。

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。

臓器重量については、対照群と比較して差はみられなかった。

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）

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、本試験における NOAEL は 500 ppm（雄：38.5 mg/kg 体重/日、雌：38.1 mg/kg 体重/日）と考えられた。

## （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（力価）、雄：0、16.7～20.2 又は 169.2～203.6 mg（力価）/kg 体重/日、雌：0、14.9～20.5 又は 141.3～197.0 mg（力価）/kg 体重/日）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)

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)〈参考データ〉

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50ppm(力価))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263.3g、雌131.0g)より投与群(雄325.9g、雌185.5g)の方が多かった。

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。

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、投与群においても同様の傾向がみられた。

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ム沈着(2/10例)の他に胸腺の腫大(5/10例)がみられた。

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(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。

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

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(対照群:4/10例、投与群:5/10例)がみられた。

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)

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がみられたが、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考えられた。

1用量群しか設けられておらず、適切な毒性評価ができないことから、NOAELは設定できなかった。また、供試動物数が少ないため、発がん性についても十分な評価はできないものの、本実験条件下では投与に起因する腫瘍の発生は認められなかった。

### (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)

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2,048ppm(力

価)、雄：0、429、886 又は 1,834 mg(力価)/kg 体重/日、雌：0、539、1,099 又は 2,324 mg(力価)/kg 体重/日)による子宮内暴露及び生後 2 年間の慢性毒性/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、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、剖検及び病理組織学的検査が実施された。

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、受精率及び平均妊娠期間並びに児動物 (生産児) の生存率、発育、外表及び行動について、対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。

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。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ったが、この雌の体重は、試験開始時から対照群の平均値よりも 8~9%少なく、体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、対照群と投与群でほぼ同様であった。眼検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

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のある項目が散見されたが、いずれも正常値の範囲内であり、投与に起因する影響はみられなかった。

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) 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 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、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 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 7)

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 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) 多世代生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)

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ゴール (純度 5%) を混餌投与 (0 又は 25 ppm(力価)) し、生殖毒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た。

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F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>世代では140～146日であり、F<sub>3</sub>及びF<sub>4</sub>世代では164～174日で、投与による影響はみられなかった。

投与群及び対照群ともに世代間での差はみられなかった。各世代を通しての平均値で比較すると、出産率は投与群で82%、対照群で94%であった。1腹当たりの平均出生児数は、投与群11.6匹、対照群11.3匹で、出生時の児平均体重は、投与群5.82g、対照群5.47gであった。離乳時(生後21日)の平均体重は、投与群42.5g、対照群39.2gで、生後21日までの死亡率は、投与群32.0%、対照群28.8%であった。

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かった。(参照3)

## (2) 発生毒性試験(ウサギ、強制経口投与)

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%)を器官形成期に13日間強制経口投与(0、1.4、14又は140mg(力価)/kg体重/日)し、発生毒性試験が実施された。

母動物の一般状態では、排便量の減少が、対照群で2例、1.4mg/kg投与群で3例、14mg/kg投与群で8例及び140mg/kg投与群で9例認められた。140mg/kg投与群では、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。着床数、及び吸収胚数には、投与による影響は認められなかった。

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、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14mg/kg投与群の2例でみられた。内臓異常では、腎臓表面の陥入及び腎盂拡張が14及び140mg/kg投与群の各1例でみられ、心室中隔欠損又は横隔膜ヘルニアが1.4mg/kg投与群でそれぞれ1例みられた。対照群では、水頭が1例みられた。

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れた。(参照7)

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

## 8. 対象動物を用いた安全性試験

### (1) 140日間安全性試験(豚)

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140日間混餌投与(0又は100ppm(力価))試験が実施された。総投与量は、25,914mg(力価)/頭であった。

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、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。

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えられる変化は認められなかった。(参照 3)

## (2) 90 日間安全性試験 (豚)

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%) の混餌投与 (0 又は 100 ppm(力価)) 試験が実施された。

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)

## (3) 2 年間安全性試験 (鶏)

採卵鶏 (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ポール (純度 15%) の 2 年間混餌投与 (0 又は 50 ppm(力価)) 試験が実施された。総投与量は、雄で 4,446 mg(力価)/羽、雌では 4,334 mg(力価)/羽であった。

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、投与群の雌では 97%であった。

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%であった。死亡原因は、白血病 (雌雄) 及び骨折 (雌) であった。

体重及び摂餌量では、投与による影響はみられなかった。

血液学的検査では、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。

血糖値は、対照群及び投与群ともに正常であった。

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所見はみられなかった。

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値を示し、卵重量はほぼ同等であった。(参照 3)

## 9. その他の試験

### (1) 抗原性試験 (ウサギ、モルモット及び子牛)

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察されなかった。(参照 3)

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/頭) 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 2)

### (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)

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、

血糖への影響及び神経毒作用に、フラボフォスホリポール投与による影響はみられなかった。(参照 3)

## 10. ヒトに関する知見

ヒト（ドイツ人、男性、4名）にフラボフォスホリポール（純度 100%）を経口投与（3 mg/kg 体重）し、14 日間観察された。一般状態については、影響は認められなかった。(参照 3)

## 11. 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ホリポールの約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている（表 6）。(参照 8)

表 6 ヒト腸内細菌に対する MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	MIC (µg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	32	1～>128
<i>Enterococcus sp.</i>	30	16	1～64
嫌気性菌			
<i>Bacteroides sp.</i>	30	>128	>128
<i>Fusobacterium sp.</i>	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium sp.</i>	30	>128	128～>128
<i>Eubacterium sp.</i>	20	>128	>128
<i>Clostridium sp.</i>	30	>128	128～>128
<i>Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.</i>	30	>128	≤0.06～>128
<i>Prevotella sp.</i>	20	>128	>128
<i>Lactobacillus sp.</i>	30	128	32～>128
<i>Propionibacterium sp.</i>	30	16	8～32

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 *Enterococcus sp.* 及び *Propionibacterium sp.* の 16 µg/mL であった。本調査の結果から MIC<sub>calc</sub><sup>3)</sup> は 13.038 µg/mL (0.013038 mg/mL) と算出された。

<sup>3)</sup> 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值

### 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)

#### 2. 毒性学的 ADI について

フラボフォスフォリポールは、染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験が実施されていないが、*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謝活性化の有無に関わらず陰性であった。また、ラットを用いた子宮内暴露及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、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、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 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基づく 14 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、この試験は設定された用量の公比が大きいため、フラボフォスフォリポールの毒性学的 ADI の設定の根拠とすることは適切でないと考えられ、また、フラボフォスフォリポールは、経口投与では、そのほとんどが体内に吸収されることなく、代謝されずに排泄されることから、毒性学的 ADI は設定せず、微生物学的影響により ADI を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

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」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て微生物学的 ADI を算出することができる。

フラボフォスフォリポールの MIC<sub>calc</sub> は 0.013038 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、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 を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$ADI = \frac{0.013038^a \times 220^b}{1^c \times 60^d} = 0.048 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a : MIC<sub>calc</sub>

b : 結腸内容物 (g)

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 24 時間後までにはほぼ 100% が糞中に排泄されることが示されている。

d : ヒトの体重 (kg)



#### 4. ADIの設定について

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として次の値を採用することが適当と考えられる。

フラボフォスフォリポール 0.048 mg/kg 体重/日

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とする。

〈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 <sub>50</sub>	半数致死量
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	最大無作用量
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

〈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, 14<sup>th</sup> Edition, 2006
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