

内閣府食品安全委員会事務局  
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された  
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る  
食品健康影響評価に関する調査報告書

スペクチノマイシン

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー



## はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、スペクチノマイシンについて、FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)と欧州医薬品庁(以下「EMA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月  
株式会社三菱化学テクニサーチ



## 目 次

スペクチノマイシン.

1. 調査の目的 .....	5
2. 作業の概要 .....	5
2.1. 調査対象物質 .....	5
2.2. 評価書の翻訳 .....	7
2.2.1. 評価書 .....	7
2.3. 翻訳の整理 .....	7
3. 評価書和訳 .....	7
3.1 JECFA(1994年) .....	9
3.2 JECFA(1994年) .....	37
3.3 JECFA(1998年) .....	57
3.4 EMEA(1999年) .....	81
3.5 EMEA(2000年) .....	91
3.6 EMEA(2000年) .....	101
3.7 EMEA(2001年) .....	119
3.8 EMEA(2002年) .....	129



# 海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

## スペクチノマイシン.

### 1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

### 2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

#### 2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちスペクチノマイシンの調査について報告した。

**表 1 調査対象の農薬等**

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗寄生虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ピオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

## 2.2. 評価書の翻訳

### 2.2.1. 評価書

スペクチノマイシンに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JECFA と EMEA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1994	FAS 33-JECFA 42/59, 1994
JECFA	1994	FNP 41/6-JECFA 42/63, 1994
JECFA	1998	FNP 41/11-JECFA 50/119, 1998
EMEA	1999	Committee for Veterinary Products, Spectinomycin (Sheep and chicken eggs), Summary Report (2), 1999
EMEA	2000	Committee for Veterinary Products, Spectinomycin, Summary Report (1), 2000
EMEA	2000	Committee for Veterinary Products, Spectinomycin (cattle, pigs and poultry), Summary Report (3), 2000
EMEA	2001	Committee for Veterinary Products, Spectinomycin, Summary Report (4), 2001
EMEA	2002	Committee for Veterinary Products, Spectinomycin (Extension to all food producing species), Summary Report (5), 2002

### 2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

## 3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。



## スペクチノマイシン評価書和訳と情報整理

**JECFA 1994**

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je06.htm>

FAS 33-JECFA 42/59, 1994



## スペクチノマイシン評価書和訳と情報整理 JECFA (1994) 目次

1. 解説 (原文 p.1).....	13
2. 生物学的データ (原文 p.1).....	13
2.1 生化学的性質 (原文 p.1).....	13
2.1.1 吸収、分布及び排泄 (原文 p.1).....	13
2.1.1.1 ラット (原文 p.1).....	13
2.1.1.2 イヌ (原文 p.2).....	14
2.1.1.3 羊 (原文 p.2).....	14
2.1.1.4 豚 (原文 p.2).....	14
2.1.1.5 牛 (原文 p.3).....	15
2.1.1.6 ヒト (原文 p.3).....	16
2.1.2 生体内変化 (原文 p.4).....	16
2.1.2.1 動物 (原文 p.4).....	16
2.1.2.2 ヒト (原文 p.4).....	16
2.1.3 酵素及びその他の生化学検査値に及ぼす影響 (原文 p.4).....	17
2.2 毒性学的検討 (原文 p.4).....	17
2.2.1 急性毒性の検討 (原文 p.4).....	17
2.2.2 短期毒性試験 (原文 p.4).....	18
2.2.2.1 ラット (原文 p.4).....	18
2.2.2.2 イヌ (原文 p.6).....	19
2.2.2.3 豚 (原文 p.7).....	20
2.2.3 長期毒性／発がん性試験 (原文 p.7).....	21
2.2.4 生殖試験 (原文 p.7).....	21
2.2.4.1 ラット (原文 p.7).....	21
2.2.4.2 豚 (原文 p.8).....	22
2.2.5 胎児毒性／催奇形性に関する特別試験 (原文 p.8).....	22
2.2.5.1 マウス (原文 p.8).....	22
2.2.5.2 ラット (原文 p.8).....	22
2.2.5.3 ウサギ (原文 p.9).....	23
2.2.5.4 豚 (原文 p.10).....	24
2.2.6 遺伝毒性に関する特別試験 (原文 p.10).....	24
2.2.7 刺激に関する特別試験 (原文 p.10).....	25
2.2.8 聴神経障害に関する特別試験 (原文 p.10).....	26
2.2.9 微生物学的影響に関する特別試験 (原文 p.11).....	26
2.3 ヒトでの知見 (原文 p.14).....	29
3. 解説 (原文 p.14).....	30
4. 評価 (原文 p.16).....	31
スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1994).....	32
略称.....	36

## 原文 目次

原文ページ

1. 解説 .....	13
2. 生物学的データ .....	13
2.1 生化学的性質 .....	13
2.1.1 吸収、分布及び排泄 .....	13
2.1.1.1 ラット .....	13
2.1.1.2 イヌ .....	14
2.1.1.3 羊 .....	2
2.1.1.4 豚 .....	2
2.1.1.5 牛 .....	3
2.1.1.6 ヒト .....	4
2.1.2 生体内変化 .....	4
2.1.2.1 動物 .....	4
2.1.2.2 ヒト .....	4
2.1.3 酵素及びその他の生化学検査値に及ぼす影響 .....	4
2.2 毒性学的検討 .....	4
2.2.1 急性毒性の検討 .....	4
2.2.2 短期毒性試験 .....	4
2.2.2.1 ラット .....	4
2.2.2.2 イヌ .....	6
2.2.2.3 豚 .....	7
2.2.3 長期毒性／発がん性試験 .....	7
2.2.4 生殖試験 .....	7
2.2.4.1 ラット .....	7
2.2.4.2 豚 .....	8
2.2.5 胎児毒性／催奇形性に関する特別試験 .....	8
2.2.5.1 マウス .....	8
2.2.5.2 ラット .....	8
2.2.5.3 ウサギ .....	9
2.2.5.4 豚 .....	10
2.2.6 遺伝毒性に関する特別試験 .....	10
2.2.7 刺激に関する特別試験 .....	10
2.2.8 聴神経障害に関する特別試験 .....	10
2.2.9 微生物学的影響に関する特別試験 .....	11
2.3 ヒトでの知見 .....	14
3. 解説 .....	14
4. 評価 .....	16

## スペクチノマイシン

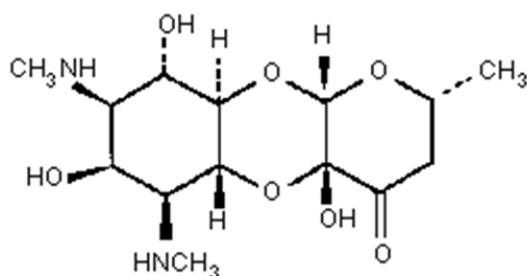
初稿執筆者:

イギリス農業水産食糧省動物薬局(サレイ市アドルストン)

K. Woodward 博士

### 1. 解説 (原文 p.1)

スペクチノマイシンはアミノサイクリトール抗生物質の一種で、*Streptomyces spectabilis* によって産生される。ヒトの治療では、合併症を伴わない淋病治療に用いられる。獣医学ではスペクチノマイシンは細菌性呼吸器感染症及び腸管感染症の治療に用いられる。スペクチノマイシンは単独又は他の抗生剤と組み合わせて、牛、豚及び家禽に、注射液及び経口水溶液又は飼料添加剤として投与される。スペクチノマイシンが当委員会で検討された事はない。スペクチノマイシンの構造を図 1. に示す。



### 2. 生物学的データ (原文 p.1)

#### 2.1 生化学的性質 (原文 p.1)

##### 2.1.1 吸収、分布及び排泄 (原文 p.1)

###### 2.1.1.1 ラット (原文 p.1)

ピラン環の 4 位をトリチウム標識塩酸スペクチノマイシンを、Sprague-Dawley ラット 4 匹(雄 2 匹、雌 2 匹)に用量 5 mg/kg 体重/日で 2、4、又は 5 日間経口投与したところ、投与量の 60~80%は糞中に回収されたが、尿中にはわずか 2~3%しか回収されなかった。動物の体内では、放射能の大部分は肝臓、腎臓及び筋肉中に検出されたが、それらはトリチウム水として存在することがわかった。糞中では、トリチウム水は放射能のわずか 1%であったが、尿では 1~43%がトリチウム水として回収された。この予備調査から標識体は安定でない事が示された(Hamlow & Jaglan, 1988)。

Sprague-Dawley ラット 4 匹(一群雄 2 匹、雌 2 匹)に、ピラン環の 6'メチル基をトリチウム標識スペクチノマイシンを、5 mg/kg/体重/日で 3 用量経口投与した。吸収は良くないようで、投与量のおよそ

10-84%が糞中に、4~7%が尿中に認められた。低濃度の放射能が、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪中に検出された(Jaglan ら, 1991a)。

前の段落にまとめられている試験の一部であるが、5群の Sprague-Dawley ラット(一群雄1匹、雌1匹)に5 mg/kg 体重/日の用量で放射能標識スペクチノマイシンを1~5日間筋肉内投与した。投与量の大半(54~73%)は尿中に排泄され、残り(1~24%)は糞中であつた(Jaglan ら, 1991a)。

一群4匹の Sprague-Dawley ラットに、6'-メチル基をトリチウム標識硫酸スペクチノマイシン誘導体をおよそ5 mg/kg 体重/日の用量で3日間、経口ないし筋肉内投与した。経口投与後、大半の用量(10~84%)は糞中に回収され、5%が尿中に回収された。筋肉内投与後では、およそ66%が尿中に回収され、糞中には10~21%であつた。組織にはわずかな濃度しか検出されなかつた(Roof & Jaglan, 1993)。

#### 2.1.1.2 イヌ (原文 p.2)

塩酸スペクチノマイシンを、100及び500 mg/kg 体重用量でイヌ3頭に強制経口(単回)投与した。血清中の抗生物質活性を、*Rhodopseudomonas sphaeroides* を用いて投与後24時間にわたり測定した。100及び500 mg/kg 体重用量でのそれぞれの平均ピーク血清中濃度は、それぞれ22 µg/mL 及び80 µg/mL で、投与後およそ4時間後に観測された。100 mg/kg 体重用量での血漿中半減期は、約3時間であつた(Stern ら., 1984a)。

イヌ一群3頭に、6'-n-プロピルスペクチノマイシン(40 mg/kg 体重)を単回筋肉内投与した。この薬剤は、スペクチノマイシンと構造的に密接に関連している。同薬剤は速やかに吸収され、投与後15分で血清中平均ピーク濃度は136 µg/mL、血漿中半減期は約0.7時間であつた(Stern ら, 1984b)。

#### 2.1.1.3 羊 (原文 p.2)

一群3頭の Awassi 雌羊に、塩酸スペクチノマイシン2 mg/kg 体重/日用量、を静脈又は筋肉中に単回投与した。*Escherichia coli* を用いて、乳汁及び血清中の薬剤量を測定した。血清及び乳汁中の抗生物質活性は、静脈内投与後速やかに減少し、6時間後には検出出来なくなつた。減少の半減期は、約1時間であつた。筋肉投与後では、半減期は約3時間で、血清中濃度は8時間後には検出出来なかつた(Ziv & Sulman, 1973)。

#### 2.1.1.4 豚 (原文 p.2)

雑種豚にトリチウム標識6-メチルスペクチノマイシン(44 mg/kg 体重)を単回経口投与し、代謝ケージ内に24時間留置した。投与量の大半(79%)は胃腸中に、約3%が尿中に回収された。トリチウム水として回収された量は、1.5%未満であつた。他の組織には、投与量の0.2%以下の低濃度放射能しか

検出されなかったが、筋肉中にのみ投与量のおよそ 3%が認められた。しかし、その放射能の 30～100%は、トリチウム水であった(Jaglan ら, 1991b; Roof & Jaglan, 1993)。

豚に、リンコマイシン/スペクチノマイシン(それぞれ 44 ppm、1.6 mg/kg 体重/日に相当) 又はスペクチノマイシンのみ(1.6 mg/kg 体重/日) を 8 日間混餌投与した場合、リンコマイシン濃度は投与中止後 3 及び 6 時間で 40 ng/mL、12 時間で検出限界以下となった。一方、スペクチノマイシンはリンコマイシン併用、スペクチノマイシンのみ、いずれの豚でも検出されなかった(スペクチノマイシンの検出限界は、100ng/mL)(Hovius ら, 1989)。

豚に、スペクチノマイシン 20 又は 40 mg/kg 体重を単回静脈内投与、又は 40 mg/kg 体重を単回筋肉内投与すると、投与量の大半は 12 時間で尿中に排泄された。同様の試験で、豚に、スペクチノマイシン 40 mg/kg 体重を単回静脈内投与すると、投与量の大半は 12～15 時間で尿中に排泄された。これらの試験では、およそ投与量の 70～80%は尿サンプル中に回収され、総回収率は 90%超であった(Seymour, 1964, 1965)。

豚に、スペクチノマイシン単回筋肉内投与したところ、14 時間以内に血漿中薬物濃度が検出限界以下となる急激な濃度減少が生じた(Barbiers ら, 1968)。

#### 2.1.1.5 牛 (原文 p.3)

一群 4 匹の Friesan 乳牛に 20 mg/kg 体重のスペクチノマイシンを単回静脈内投与又は筋肉内投与し、乳汁中及び血清中の抗生物質活性が測定された。静脈内投与後、活性は急激に低下し、6 時間後には検出されなくなった。半減期は約 1 時間であった。筋肉内投与後では、半減期は 3 時間で、8 時間後には血清中には検出されなくなった(Ziv & Sulman, 1973)。

牛 2 頭に 0.15 mg/kg 体重のトリチウム標識 6-メチルスペクチノマイシンを単回筋肉内投与して予備試験を行ったところ、投与量の大半(55%)は、1 頭が投与 24 時間後にと殺される以前に尿中に認められた。尿中並びに糞中の放射能の 2～5%はトリチウム水であった。肝臓、肺、腎臓、及び筋肉中には低濃度(1%未満)しか検出されなかった。もう 1 頭は投与 72 時間後にと殺され、大半の放射能が投与後最初の 24 時間までに尿中(45%)及び糞中(38%)に認められた。肝臓、肺、腎臓、及び筋肉中には、やはり極めて低濃度しか検出されなかった(Roof & Jaglan, 1993)。

牛 2 頭(150 kg)に 0.15 mg/kg 体重のトリチウム標識 6-メチル硫酸スペクチノマイシンを単回筋肉内投与して継続試験を行った。1 頭は投与 24 時間後、もう 1 頭は投与 72 時間後にと殺した。投与量の大半はと殺までの投与後 24 時間中に、尿中(56%)及び糞中(20%)に検出された。同様の値が投与 72 時間後にと殺した動物で(始めの 24 時間尿中に 47%、糞中に 43%)得られた。尿及び糞試料中放射能のおよそ 3～4%がトリチウム水であった。肝臓、肺、腎臓、及び筋肉中には、非常に低濃度(1%未満)しか検出されなかった(Roof ら, 1993)。

Friesan 仔牛の一群 6 頭に 20 mg/kg 体重のスペクチノマイシンを静脈内投与し、また一群 12 頭の仔牛に同用量を筋肉内投与した。静脈内投与後、薬剤にお血中濃度は速やかに上昇、低下した；血漿消失半減期は、1～2.5 時間のオーダーであった。筋肉内投与においても、血中濃度は速やかに上昇した( $t_{max} = 0.1 \sim 0.8$  時間)。血漿消失半減期は、1～2 時間のオーダーであった(Bligny, 1988)。

去勢牛の一群 3 頭に、4 日連続で毎日 20 mg/kg 体重/日のスペクチノマイシンを筋肉内投与し、4 頭目の動物を対照とした(動物は、Angus/Hereford 交雑種か、Hereford あるいは Limousin 種)。動物は最終投与後、6 時間後、3 日目及び 7 日目にと殺された。投与量の大半は 24 時間以内に尿中に排泄され、投与量の 78% が 7 日までに回収された。と殺後 6 時間では、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の薬物量が最も高かった(およそ投与量の 1～1.5%)。3 日目のこれら組織での濃度レベルは有意に低下し(投与量の 0.3～0.6%)、7 日目までに更に低下した(投与量の 0.1～0.3%) (Wilkes, 1990)。

#### 2.1.1.6 ヒト (原文 p.3)

ヒトでは、スペクチノマイシン経口投与における吸収はわずかであるが、筋肉内投与では速やかに吸収される。スペクチノマイシン 2 g(およそ 30 mg/kg 体重)を注射した場合の薬物血清中濃度のピークは 1 時間後で、スペクチノマイシン 4 g(およそ 60 mg/kg 体重)投与時では 2 時間後であった。平均血清消失半減期はおよそ 2 時間であった。ヒトでは、分配容量は 10～13 kg で、血漿との有意な結合はない。筋肉内投与量の約 75% は尿中排泄された。腎不全患者では薬物の排泄が腎機能正常群に比べ遅くなっており、2 g(およそ 30 mg/kg 体重)用量を静脈内投与後の半減期は 4.7 から 29 時間の範囲であった。スペクチノマイシンは生殖器官を透過するが、脊髄液には到達しないようであった(Delgado ら, 1980; Elder ら, 1976; Ksiezzyk & Danek, 1973; Kusumi ら, 1981; Wagner ら, 1967; Holloway, 1982)。

#### 2.1.2 生体内変化 (原文 p.4)

##### 2.1.2.1 動物 (原文 p.4)

利用可能な情報なし。

##### 2.1.2.2 ヒト (原文 p.4)

スペクチノマイシンは代謝を受けないと思われる。投与量の 70～100%(投与経路は示されていないが、恐らく筋肉内投与)は、代謝されずに 48 時間以内に尿中排泄された(Dollery, 1991)。

### 2.1.3 酵素及びその他の生化学検査値に及ぼす影響 (原文 p.4)

利用可能な情報なし。

## 2.2 毒性学的検討 (原文 p.4)

### 2.2.1 急性毒性の検討 (原文 p.4)

スペクチノマイシンの急性毒性試験結果を表 1.に示す。

マウス、ラットでにおけるスペクチノマイシン硫酸及び塩酸塩の毒性は低く、腹腔内投与での LD<sub>50</sub> 値は、往々にして 3000 mg/kg 体重を越えた。スペクチノマイシンは経口投与においてもラットにおける毒性は低かった。それでも死亡する場合は、鬱状態及び軽度のけいれんが先行していた。

硫酸スペクチノマイシンは、ラット新生児に投与した場合にも毒性は低く、LD<sub>50</sub>値は5000 mg/kg 体重を越えた。ただし投与動物の 2/10 は死亡した(Gray & Purmalis, 1961a)。200~270 mg/kg 体重を投与したイヌの集団では、毒性学的影響は認められなかった(Gray & Purmalis, 1962a,b)。鶏にスペクチノマイシン単独、又はリンコマイシンと併用して経口投与した場合も、急性毒性は低レベル観察されたのみであった(Glenn ら, 1969a-c; Glenn ら, 1970b)。

表 1. スペクチノマイシンの急性毒性

動物種	性別	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	出典
マウス	-	経口	> 20,000	Hwang ら, 1961
マウス	雌	経口	10,000	Hwang ら, 1961
マウス	-	腹腔	> 3,800	Raab, 1975
マウス	-	腹腔*	3,577	Highstrete, 1964
マウス	-	腹腔*	3,867	Jones, 1959
マウス	-	腹腔	5,724	Gray & Weaver, 1966a
マウス	-	腹腔	4,472	Gray & Weaver, 1967a
マウス	-	腹腔	4,472	Gray & Weaver, 1967b
マウス	-	静脈内	> 2,000	Anonymous, 1992
マウス	雌	静脈内	2,500	Hwang ら, 1961
マウス	雄	静脈内	2,850	Hwang ら, 1961
ラット	-	経口*	> 5,000	Jones, 1959
ラット	-	皮下*	> 5,000	Gray & Purmalis, 1961b

ラット	-	腹腔	> 5,000	Gray & Weaver, 1966b
ウサギ	-	脳槽	5	Hwang ら, 1961
ネコ		静脈内	400	Hwang ら, 1961
イヌ		経口	1,000	Hwang ら, 1961
イヌ		静脈内	800	Hwang ら, 1961
サル		経口	> 500	Hwang ら, 1961

\* 硫酸塩; その他は塩酸塩

\*\* 麻酔下ウサギ脳槽内投与

## 2.2.2 短期毒性試験 (原文 p.4)

### 2.2.2.1 ラット (原文 p.4)

一群雄雌各 10 匹のラットに、0、200、500、1000、2000、又は 3000 mg/kg 体重/日用量のスペクチノマイシン水溶液を、28 日間強制経口投与した。試験中の体重、挙動、飼料消費あるいは死亡率には影響がなく、死後剖検でも薬物に関係した肉眼的あるいは組織病理学的所見はなかった。臓器重量及び臨床化学検査値も、薬物投与に影響されなかった(Wedig, 1990)。

TUC-SPD ラット一群 20 匹(雄 10 匹、雌 10)に、スペクチノマイシン及びリンコマイシン 1:1 のメチルセルロース水溶液を、100、300 又は 1000 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間挿管経口投与した。摂餌量及び体重増加は投与群及び対照群で変わらず、観察された唯一の相違点は、投与群の糞の方が色が濃いことであった。血液学的検査値は投与群、非投与群で差がなかった。

臨床検査では変化がみられ、血清グルコース、尿酸及びタンパク質の上昇が顕著であった。しかし、明瞭な用量依存性はなかった。しかも対照群のグルコース濃度は従来の基準値よりわずかに高かった。血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 濃度に変化があったが、スペクチノマイシン投与量には依存せず、雄では 1000 mg/kg 体重/日、雌では 300 mg/kg 体重/日投与群にのみ変化が生じた。LDH は、雄の 300 mg/kg 体重/日投与群では減少したが、1000 mg/kg 体重/日投与群では起こらなかった。組織病理学的検討では薬物に関連した障害はみられなかった。本試験での NOEL(無影響量)は、スペクチノマイシン:リンコマイシンの場合 100 mg/kg 体重/日であり、スペクチノマイシン 50 mg/kg 体重/日と同等であった(Glenn & Burr, 1970a)。

一群 10 匹(雄 5 匹、雌 5 匹)の Sprague-Dawley ラットに、生理的食塩水に溶解したスペクチノマイシンを、0、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日の用量で、28 日間毎日皮下投与した。臨床的に問題となる兆候は観察されなかったが、最高用量群の雄は体重増加が対照群より少なかった。血液学的所見はなく、臓器重量も対照群と同等であった。投与箇所若干の炎症反応がみられた。この試験での NOEL は、雄の体重減少に基づき 100 mg/kg 体重/日であった(Gray ら, 1960a)。

一群雄 10 匹、雌 10 匹からなる TUC ラットに、用量 0、300 又は 1000 mg/kg 体重/日で 3 ヶ月間、スペクチノマイシンを皮下投与した。この試験でみられた主たる変化は、最高用量投与群でのヘモグロビン減少で、雄では 19%、雌では 24%であり、両者とも血球遠沈容積が減少していた。肉眼観察、組織病理学的観察では、薬物投与に関連すると思われる所見はなかった。NOEL は、300 mg/kg 体重/日であった(Ray & Ceru, 1969a)。

#### 2.2.2.2 イヌ (原文 p.6)

雄イヌ 2 頭 (種は不明) に単回経口にて用量 50 mg/kg 体重/日のスペクチノマイシンを 5 週間投与し、引き続いて 500 mg/kg 体重/日の投与量で、さらに 4 週間投与を続けた。毒性学的な兆候はみられず、剖検でも肉眼的並びに顕微鏡的な異常はなかった(Hwang ら, 1961)。

一群雄 2 頭、雌 2 頭のビーグル犬に、用量 0、1000 又は 3000 mg/kg 体重/日のスペクチノマイシンを、ゼラチンカプセル投与して 1 週間の経口投与用量範囲設定試験を行った。検討期間中、毒性兆候は認められなかったが、用量依存性の嘔吐と軟便がみられた。剖検では、スペクチノマイシン投与群の全てのイヌの大腸中に黄緑色の物質が含まれていた。最低用量群のイヌには、わずかに慢性大腸炎が存在した一方で、最高用量群では、直腸にわずかな大腸炎を伴う、カタル性腸炎が回腸部に存在した(Krohmer, 1990a)。

前述のパラグラフにまとめた用量範囲設定試験に基づき、一群雄 4 頭雌 4 頭のビーグル犬に、用量 0、100、250、500、750 又は 1000 mg/kg 体重/日のスペクチノマイシンを、28 日間毎日ゼラチンカプセル経口投与した。検討期間中にみられた所見は、最高用量群での軟便の増加のみであった。臨床化学的検査値には影響はみられず、剖検での肉眼的並びに顕微鏡的異常所見はなかった。この試験での NOEL は 750 mg/kg 体重/日であった(Krohmer, 1990b)。

スペクチノマイシン及びリンコマイシン 1:1 粉末混合品をゼラチンカプセルに入れ、一群雄 4 頭雌 4 頭のビーグル犬に、用量 0、100、300 又は 1000 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間投与した。1000 mg/kg 体重/日投与群で間欠的な下痢がみられたが、臨床所見としては軟便が唯一の兆候であった。その他の観察結果は、摂餌量、体重、肉眼的病理診断、組織病理学的検査、尿検査及び臨床化学検査を含め、対照値と同等であった。本試験での NOEL は 100 mg/kg 体重/日であり、スペクチノマイシン 50 mg/kg 体重/日と同等であった(Glenn & Burr, 1970b)。

ビーグル犬 2 頭をペアとし、塩酸スペクチノマイシン水溶液を用量 30、100 又は 300 mg/kg 体重/日を半分に分け、1 日に 2 回、5 日又は 8 日間静脈内投与した。体重、臨床化学検査値、血液学検査値、尿検査値に悪影響は認められなかったが、対照例がなかったため、この試験からは、明確な結論は導き出せなかった(Gray & Purmalis, 1960, 1966)。

ビーグル犬(雄2頭、雌2頭)の3群に、用量0、300又は1000 mg/kg 体重/日の塩酸スペクチノマイシンを、流速4 mL/分で頭部静脈、又は伏在静脈に注入投与し、これを1週間に6日間、1ヶ月の間実施した。高用量群のイヌに嘔吐、流涎及び口渴が認められたが、対照群及び低用量群のイヌには観察されなかった。これは注入液による液量増加と、注入液の浸透圧が高いためと考えられた。薬物に直接関係した影響は、この検討では観察されなかった(Sawa & Frielink, 1969)。

ビーグル犬に塩酸スペクチノマイシンを用量3.2 g/日で4日間、又は6.4 g/日で3日間、筋肉内投与したが、投与部位に若干炎症反応がみられた他には、影響はみられなかった(Gray & Weaver, 1966c)。

ビーグル犬6頭(雌雄各3頭)の4群に、0、50、100又は150 mg/kg 体重/日の用量で14日間筋肉内投与を行った。投与後2~8時間で投与部位に一過性の痛みの兆候が認められ、100及び150 mg/kg 体重/日投与群では、投与部位に炎症が起きた。臨床生化学検査、尿検査及び血液検査値は正常範囲に止まり、臓器重量は対照群と同等であった(Gray & Purmalis, 1961a)。

特定されていないがビーグル犬と思われるイヌに、スペクチノマイシンを用量0、300あるいは800 mg/kg 体重/日で3ヶ月間、筋肉内投与し続けた試験においても、同様の結果が得られた。血液生化学検査は試験期間を通じて正常で、臨床症状としては、跛行と局所刺激のみ認められたが、これは注射液が多かった影響と考えられた。剖検で、肉眼的並びに組織病理学的異常は観察されなかった(Ray & Ceru, 1969b)。

### 2.2.2.3 豚(原文 p.7)

豚新生児一群8頭(種は不明)に用量0、8、25又は50 mg/kg 体重/日のスペクチノマイシンを毎日9日間経口投与した。毒性の兆候はみられず、投与後8、11、15及び29日目の白血球数、ヘモグロビン濃度は正常であった(Welter & Johnson, 1963)。

一群12頭の豚に、1:1リンコマイシン/スペクチノマイシン混合品を20 g/トン含む飼料を、28~50日間混餌投与した。摂餌状況、豚の年齢に関する情報が提供されていないため、薬物摂取量は不明である。豚2頭には対照飼料のみ与えられた。軟便の他には副作用は認められず、肉眼的並びに組織病理学的所見はなかった(Glenn & Burr, 1970c)。

同様の試験で、豚11頭に、1:1リンコマイシン/スペクチノマイシン混合品を1000 g/トン含む飼料を、35日間(6頭)又は85日間(5頭)混餌投与した。他の2群の豚には対照飼料のみ与えた。薬物投与を受けた豚では、軟便が認められた。挙動、血液学的検査、臨床化学検査、臓器重量並びに肉眼観察による病理学的検査には悪影響はなく、組織病理学的所見もなかった(Glennら, 1970a)。

豚に、1:1リンコマイシン/スペクチノマイシン混合品を0、40又は400 g/トン含む飼料を56日与えた

が、悪影響は認められなかった(Glen ら, 1976)

更なる試験で、豚新生児 6~9 頭に 0、5、15 又は 30 mg/kg 体重/日の用量のスペクチノマイシンを、9 日間筋肉内投与した。投与群の豚には毒性の兆候はみられず、体重増加の比率は、投与を受けない対照群を上回った。剖検では肉眼的並びに顕微鏡的異常所見はみられなかった(Welter & Woods, 1963)。

### 2.2.3 長期毒性／発がん性試験 (原文 p.7)

唯一入手できた試験報告は、ラットの 2 年間経口毒性試験であった(Abbott Laboratories, 1970)。しかしこの試験を実際に担当したのは Industrial Bio-Test Laboratories という試験機関で、この試験が行われた頃に関わった多くの毒性試験が、不適切であったことが判明している。委託メーカーはこの試験の個々の動物データやスライドを入手する事が出来ず、従って結果の信憑性を立証出来なかった(Maxey, 1990)。そのため、この試験をスペクチノマイシンの発がん性、長期毒性検討に用いる事は出来ない。

### 2.2.4 生殖試験 (原文 p.7)

#### 2.2.4.1 ラット (原文 p.7)

一群雄 10 匹雌 20 匹の Sprague-Dawley ラットに、用量 100 又は 300 mg/kg 体重/日の塩酸スペクチノマイシンを皮下投与した。雄は 40 日齢から繁殖日を通して、雌は繁殖日の 14 日前から妊娠、授乳期間の間、投与した。投与しない雄 10 匹及び雌 10 匹を対照群とした。雄雌いずれも、生殖実績には投与に関連した影響はみられなかった。投与群の雌から生まれた児動物は対照群よりわずかに大きく、体重も重かった(Graham ら, 1969)。

Sprague-Dawley ラット一群雄 10 匹雌 20 匹に、スペクチノマイシンを用量 0、100、200 又は 400 mg/kg 体重/日にて混餌投与し、3 世代試験を行った。全世代で、親動物に薬物を 10 週間混餌投与した。最初の 2 世代の親動物は続けて 2 回交配し、第 3 世代親動物には 3 回交配を行った。体重、摂餌量、親の生存日数、妊娠率、着床数、子孫の生存日数、性比、剖検、及び組織病理学的所見の全てをこの試験の一部として評価した。

生存率、体重増加及び摂餌量は、全世代で対照群と同等であった。生殖実績は 100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群では影響がなかったが、高用量では妊娠率が有意に低下した。生まれた児動物の性比も、高用量群の第 2、3 世代では対照(1.0)に比べて低下(0.4~0.5)していた。

F1, F2, 又は F3 世代の児動物の肉眼的剖検所見には異常はみられなかった。しかし組織病理学的試験では、F1b 動物の一部に、肝細胞膨大と幹細胞質中の好塩基性凝集物質の存在が、明らかにな

った。この試験での NOEL は、変性肝組織構造所見に基づき、100 mg/kg 体重/日であった。400 mg/kg 体重/日投与の F3b 児動物のいずれにも、薬物に関係した組織病理学的所見は観察されなかった(Renoら, 1976)。

#### 2.2.4.2 豚 (原文 p.8)

雌豚 1 対(数は不明)に 0 又は 100g/トン(4 mg/kg 体重/日相当)のスペクチノマイシンを、繁殖前後の 2 週間と、分娩前 1 週間から子豚を離乳する生後 2 週間まで、混餌で投与した。試験は 4 分娩を対象に行われた。受胎率、平均同腹児数、平均生存同腹児数は、投与群で若干高く、同腹の死産数は若干低かった。同様に、離乳後の子豚の平均生残数は、投与群の方が高かった。悪影響は全く認められなかった(Boston,1966)。

#### 2.2.5 胎児毒性／催奇形性に関する特別試験 (原文 p.8)

##### 2.2.5.1 マウス (原文 p.8)

妊娠 7～12 日の SCL-ICR マウス 20 匹又は 21 匹に、スペクチノマイシン二塩酸塩の 0.9%ベンジルアルコール水溶液を、0、400 又は 1600 mg/kg 体重/日の用量で腹腔内投与した。母マウスの体重、着床数、胎児死亡率、性比、終了時の児動物の平均体重、外見上及び内臓の異常、又は骨格の発達に薬物投与に関連した影響は認められなかった(Inoue, 1974a)。

妊娠 ICR マウスにスペクチノマイシンを用量 0、400 又は 1600 mg/kg 体重/日で、妊娠第 7 日から 12 日に腹腔内投与した。妊娠 21 日目に動物をと殺し、子宮内容物を試験した。母マウスの体重には全く影響はなく、胎児死亡率の増加もなかった。投与、非投与マウスでの性比には差がなかった。胎児の外見上及び体内の異常の数は、投与マウス、非投与マウスで同様であった(Katsuya et al., 1974)。

##### 2.2.5.2 ラット (原文 p.8)

一群 10 匹の妊娠 6～15 日の TUC/SPD ラットに、スペクチノマイシン二塩酸塩の 0.25%メチルセルロース水溶液を、0、100 又は 300 mg/kg 体重/日の用量で消化管強制投与した。この試験では、母マウスには大きな影響はなく、胎児の内臓もしくは骨格の異常は顕著でなかった(Carlsonら, 1969a)。

一群 6 匹の妊娠 Sprague-Dawley ラットに、スペクチノマイシン水溶液を用量 0、100、300、1000 又は 3000 mg/kg 体重/日で、妊娠第 6 日から 15 日に経口強制投与した。妊娠 20 日目に動物をと殺し、子宮内容物を試験した。母マウスの体重は試験期間中正常であった。同腹児数、黄体、生存胎児、吸収胚、死亡胎児数及び着床不成立数には悪影響はなかった。スペクチノマイシンに起因する骨格あるいは内臓異常の発生増加はみられなかった(Krohmer, 1990c)。

妊娠 9～14 日の JCL-SD マウスの一群 16～18 匹に、スペクチノマイシン二塩酸塩の 0.9%ベンジルアルコール水溶液を、0、400 又は 1600 mg/kg 体重/日の用量で腹腔内投与した。母動物体重、平均着床数、胎児死亡率、性比、終了時の児動物の平均体重、外見上及び内臓の異常に関し、薬物投与に関連した影響は認められなかった。骨化尾椎錐体の平均発生頻度は、400 mg/kg 体重/日スペクチノマイシン投与を受けた母動物の子では有意に低下していたが、これは高用量群ではみられなかった。子マウスの生後の発育は正常であった(Inoue, 1974b)。

一群 10 匹の妊娠 TUC/SPD ラットに、スペクチノマイシンの 0.9%ベンジルアルコール水溶液を、0、100 又は 300 mg/kg 体重/日の用量で、毎日皮下投与した。この試験では催奇性の兆候はみられなかったが、300 mg/kg 体重/日投与群の同腹児数が少なく、うち 2 匹は前後肢の骨化中心、上後頭骨及び恥骨が欠損していた。この試験での NOEL は、100 mg/kg 体重/日であった(Bollert & Highstrete, 1969)。

同様の試験で、妊娠 SPF CD ラット 20 匹に、妊娠 6～15 日に 0、150、又は 300 mg/kg 体重/日の用量のスペクチノマイシン又は 0.9%生理食塩水を、毎日皮下注射投与した。母動物及び児動物の検査値、胚及び胎児の発達には全く影響はなかった(Feenstra, 1973a)。

一群 5 匹の妊娠 SPF Sprague Dawley ラットに、スペクチノマイシン二塩酸塩を、0、300、900 又は 2500 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠 6～15 日中のいずれかの日に単回筋肉内投与した。母マウス、胚吸収痕数、同腹胎児数、及び子マウス体重に、薬物投与に関連した影響は認められなかった。骨格及び内臓異常の発生に関して影響はなかった(Bollertら, 1971)。

### 2.2.5.3 ウサギ (原文 p.9)

一群 6 羽の New Zealand white ウサギに 400 又は 600 mg/kg の用量でスペクチノマイシンを 6 日間皮下投与して予備試験を行った。両群で拒食、体重減少及び高用量群での死亡 1 例と、恐らくは胆汁排泄に引き続く、胃腸フローラに対する薬物の影響に起因する高い毒性が生じた(Feenstra 1973b)。

一群 13 羽の妊娠 New Zealand white ウサギに、0、150 又は 300 mg/kg 体重/日の用量で、スペクチノマイシンあるいは 0.9%生理食塩水を、妊娠 8～18 日に毎日皮下投与した。妊娠率と着床前胚損失率は、対照群と同様であった。同腹子数及び体重は、両方の投与群とも減少していたが、胚及び胎児の発達には影響がなかった。認められた影響は、スペクチノマイシンの母ウサギの消化管への影響のためである事が、ほぼ確実であった(Feenstra, 1973b)。

スペクチノマイシン二塩酸塩水溶液を、0、150 又は 300 mg/kg 体重/日の用量で、17～18 羽の受精 Dutch belt ウサギに、妊娠 16～18 日に筋肉内投与した。対照群の 12/17、低用量群の 8/18、高用

量群の 7/18 のウサギだけが実際に妊娠していた。母ウサギの体重は、投与群では用量依存性に減少していた。低用量では 1 羽、高用量では 2 羽の母ウサギが死亡したが、死因は明らかでない。

数羽のウサギは妊娠したと記されていたが、児動物(生死を問わず)や胚吸収痕の記録はなかった。高用量群の 2 腹からの 3/9 の児動物に足指の背屈が認められたが、有意かどうかははっきりしなかった。骨格及び内臓の異常を含め、その他の薬物関連の影響は報告されていない。この試験での NOEL は恐らく 100 mg/kg 体重/日だが、妊娠動物数が少ないこと、報告が不完全なことから、試験自体が不適切であった(Carlson ら, 1969b)。

スペクチノマイシンの催奇形性を更に検討するために、2 番目の試験が行われた。一群 20 羽の受精 Dutch belt ウサギに、スペクチノマイシン二塩酸塩を、0 又は 100 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠 6 ～18 日に筋肉内投与した。投与された母ウサギには何の影響もなく、また妊娠率、同腹児数、児動物の平均体重、胚吸収痕及び母ウサギ当たりの全着床数にも影響はなかった。いくつかの異常(例えば、左腎や尿管の欠失、脳脱出、顎下腺浮腫、肋骨欠失、及び頭蓋骨の不完全骨化)が認められたが、著者は、これらは自然発生的なもの又は対照群と同等の発生頻度と考察した。しかし、このウサギの系統の歴史的標準としての異常発生データは提供されておらず、また臨床観察、母動物体重、摂餌量のデータも提供されていない。従って、NOEL は見かけ上 100 mg/kg 体重/日であるが、この試験からスペクチノマイシンのウサギ催奇性の如何なる結論も導くことは不可能であった(Bollert ら, 1970)。

#### 2.2.5.4 豚 (原文 p.10)

一群 8 頭の国産白色種の妊娠雌豚に、スペクチノマイシンの 0.9%ベンジルアルコール水溶液を、0、75 又は 150 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠 12～42 日の間、毎日筋肉内投与した。動物は妊娠 100 日目にと殺された。低用量の 1 頭と高用量の 2 頭の動物に投与部位に局所反応がみられ、全群で一過性の平均体重減少が、試験の始めの 7 日間みられた。影響は投与群で若干顕著であった。2 週目のあいだに、全群で体重は元の値に回復した。妊娠率、児動物の検査値及び胚と胎児の発達への影響はなかった(Feenstra, 1974)。

#### 2.2.6 遺伝毒性に関する特別試験 (原文 p.10)

スペクチノマイシンの遺伝毒性試験結果を表 2. に示す。スペクチノマイシンは、評価項目の範囲をカバーする数件の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で陰性の結果を示した。

表 2. スペクチノマイシンの遺伝毒性検討結果

試験システム	対象	濃度	結果	引用文献
エイムズ試験 <sup>1</sup>	<i>S.typhimurium</i> TA98, 100, 1535, 1537, 1538	250~2000 μg /プレート	陰性	Mazurek & Swenson, 1981
エイムズ試験 <sup>1</sup>	<i>S.typhimurium</i> TA97a, 98, 100, 102, 1535	250~2000 μg/plate	陰性	Mayo & Aaron, 1990
エイムズ試験 <sup>1</sup>	<i>S.typhimurium</i> TA98, 100, 1535, 1537, 1538	100~5000 μg/plate	陰性	Lawlor, 1991
正突然変異試験 <sup>1</sup>	チャイニーズ ハムスター V-79 線維芽細胞 (HPRT アッセイ)	100~1000 μg/mL	陰性	Bichet, 1990
正突然変異試験 <sup>1</sup>	マウスリンパ腫 (L5178Y TK +/-)	0.5~5.0 mg/mL	陰性	Cifone, 1991
不定期 DNA 合成	ラットリンパ球	100~3000 μg/mL	陰性	McKeon, 1991
In vitro 細胞遺伝学試験	チャイニーズ ハムスター卵細胞	1270~5060 μg/mL	陰性	Murli, 1991
In vitro <sup>1</sup> 細胞遺伝学試験	ヒトリンパ球	9.8~5000 μg/mL	陰性	Brooker ら, 1990
In vitro <sup>1</sup> 細胞遺伝学試験	チャイニーズ ハムスター	40~5000 μg/mL	陰性	Aaron, 1991a
不定期 DNA 合成	ラットリンパ球	10~3000 μg/mL	陰性	Harbach & Filipunas, 1990
小核試験	CD-1 マウス骨髄	0, 625, 1250, 2500 mg/kg 体重/日	陰性	Aaron, 1991b
小核試験	Sprague-Dawley ラット骨髄	0, 750, 1500, 3000 mg/kg 体重/日	陰性	Trzos ら, 1981

<sup>1</sup> 代謝活性化の有無

## 2.2.7 刺激に関する特別試験 (原文 p.10)

ウサギに、スペクチノマイシンをベンジルアルコール及びカルボキシメチルセルロースに混ぜて筋肉内

投与すると、投与部位の出血や壊死を特徴とする中等度の局所刺激がみられた(Gray 1966; Grayら, 1960b; Johnston & Schwikert, 1961a,b; Weaver & Gray, 1975)。しかし塩酸スペクチノマイシンを担体なしにウサギの目に直接入れても、軽い結膜炎しか起こさず (Coombs & Leong, 1982a)、未処理あるいは傷つけたウサギ皮膚に、閉鎖包帯を用いて 24 時間あるいは連続 5 日間直接接触させた場合も、刺激性は認められなかった(Coombs & Leong, 1982b)。

## 2.2.8 聴神経障害に関する特別試験 (原文 p.10)

一群 3 頭のネコにスペクチノマイシンを 0、30、60 又は 120 mg/kg 体重/日の用量で、75~90 日間筋肉内投与した。1 週間に 2 回行った内耳機能試験では異常はみられず、第 8 神経機能低下の兆候はみられなかった(Grayら, 1960c,d)。

## 2.2.9 微生物学的影響に関する特別試験 (原文 p.11)

殆どが動物由来である、様々な微生物に対する MIC 値(最小阻害濃度)について述べた文献が 1 報ある。表 3.にそれらを示す。

表 3. スペクチノマイシンの最小阻害濃度(MIC) (Burrows, 1980)

微生物種	MIC (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>	50
<i>Streptococcus pyogenes</i>	100
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	100
<i>Escherichia coli</i>	20
<i>Klebsiella and Enterobacter</i>	25
<i>Proteus</i> 属	25+
<i>Salmonella typhimurium</i>	30
<i>Pasteurella multocoda</i> 及び <i>P. haemolytica</i>	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	200+
<i>Actinobacillus equuli</i>	15
<i>Brucella canis</i>	0.5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	100
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	60
<i>Bact. nodosus</i>	60
<i>Clostridium perfringens</i>	100+
<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	3
<i>M. bovis genitalium</i>	5

他の試験で、数種の抗生物質に対し、ヒトから分離された微生物種での MIC 値が求められ、その中に

はスペクチノマイシンも含まれていた。その結果を、表 4. に示した。

表 4. ヒトから分離された微生物種に対するスペクチノマイシンの MIC 値  
(Zurenko et al., 1988).

微生物種 <sup>1</sup>	範囲	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) <sup>2</sup>	
		50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (23)	64->256	64	>256
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (12)	32~64	64	64
<i>Streptococcus faecalis</i> (10)	64	64	64
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (13)	16~32	16	32
<i>Streptococcus spp.</i> (10)	16~32	16	16
<i>Acinetobacter spp.</i> (10)	16->512	32	256
<i>Citrobacter diversus</i> (10)	16->512	16	16
<i>Citrobacter freundii</i> (10)	16->512	32	>512
<i>Enterobacter spp.</i> (20)	16~512	16	16
* <i>Escherichia coli</i> (11)	16->512	16	>512
<i>Haemophilus influenzae</i> :			
( $\beta$ -lactamase negative) (10)	8~32	16	16
( $\beta$ -lactamase positive) (10)	8~32	8	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (10)	16~512	16	32
<i>Morganella morgani</i> (9)	16->512	32	-
* <i>Proteus mirabilis</i> (10)	16~512	32	256
* <i>Proteus rettgeri</i> (10)	16->512	64	>512
* <i>Proteus vulgaris</i> (10)	16~512	32	256
<i>Providencia stuartii</i> (10)	512->1024	>1024	>1024
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (11)	8~1024	128	>1024
<i>Pseudomonas spp.</i> (9)	8->1024	128	-
<i>Salmonella spp.</i> (10)	32~128	64	64
<i>Serratia marcescens</i> (10)	32~128	32	128
<i>Shigella spp.</i> (10)	64->512	64	64
* <i>Bacterioides fragilis</i> (11)	16~128	128	128
* <i>Bacterioides spp.</i> (8)	8->128	32	-

1 カッコ内の数値は分離株数

2 分離株の 50%阻害及び 90%阻害 MIC 値

分離株の起源、インキュベーション条件、培地等の詳細は、Zurenkoら、1988の文献に記載されている。しかし、表 3.と表 4.にまとめられている 2 件の文献のどちらも、ヒトの腸内細菌叢に最も関連が深く、代表的と考えられる微生物種の全てを網羅してはいない。特に、スペクチノマイシンの効果については、*Bifidobacterium* 属、*Eubacterium* 属及び *Peptostreptococcus* 属のような偏性嫌気性グラム陽性菌に関するデータへの需要がある。他のグラム陽性通性嫌気性菌、例えば *Lactobacillus* 属に関する情報も有用であろう。一方、グラム陰性菌については、偏性嫌気性菌(例えば *bacterioides*)、

通性嫌気性菌(例えば、*E. coli* や *Proteus* 属)とも十分な情報が既にある。入手可能な情報から、スペクチノマイシンの MIC<sub>50</sub> の最小値は、*E. coli* での 16 µg/mL であった。

スペクチノマイシンのヒト腸内細菌叢に対する影響を見定めるため、特別に計画された試験を紹介する。細菌種は、フランス、トゥールーズの健常ヒトボランティアの大便から得られ、次の細菌が分離された：*Escherichia coli*、*Bifidobacterium* 属、及び *Bacteroides fragilis* であった。MIC 値は、スペクチノマイシンの希釈系列と、18 時間のインキュベーションを採用して求められた。

以下の濃度では、影響はみられなかった：

<i>E. coli</i>	- 4 µg/mL
<i>Bifidobacterium</i>	- 32 µg/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	- 16 µg/mL

*E. coli* に対する MIC<sub>50</sub> は 7 µg/mL と決定され、MIC<sub>90</sub> は 19 µg/mL であった。他の 2 種類の細菌の MIC は 32 µg/mL 超であった(Richez, 1992)。

数件の試験で、スペクチノマイシンの抗菌効果を検討していて、MIC<sub>50</sub> 値が報告されている。その試験の一つで、様々な寒天培地で数種の嫌気性菌に対する薬物の効果を調べていた。次の範囲の MIC 値が得られた：

<i>Bacteroides fragilis</i>	- 25 ~138 µg/mL
<i>B. melanogenicus</i>	- 8 ~ 13 µg/mL
<i>Clostridium perfringens</i>	64 ->128 µg/mL
<i>C. ramosum</i>	- 16 ~64 µg/mL

細菌は全てヒトの臨床から分離された菌である(Rosenblatt & Gerdts, 1977)。

スペクチノマイシンに対する細菌学的脆弱性試験では、*Bacteroides fragilis* の MIC 値は、8~38 µg/mL の範囲であった(Phillips & Warren, 1975)。

スペクチノマイシンの *in vitro* 試験で、様々な菌種を異なった培地で培養し、以下のような範囲の MIC 値が得られた(Mason ら.; 年代不明)。

<i>Staphylococcus aureus</i>	- 16.5~83 µg/mL
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	- 4.1~21 µg/mL
<i>Streptococcus faecalis</i>	- 6~165 µg/mL
<i>Clostridium perfringens</i>	- 66~165 µg/mL
<i>Proteus vulgaris</i>	- 8.3~83 µg/mL
<i>Salmonella</i> 属	- 4.1~83 µg/mL
<i>Shigella dysenteriae</i>	- 8.3~83 µg/mL
<i>S. flexneri</i>	- 8.3~41 µg/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	- 4.1~21 µg/mL

In vitro での各種好気性菌及び嫌気性菌に対するスペクチノマイシンの活性を調べた試験で、MIC<sub>50</sub> 値、MIC<sub>90</sub> 値が決定された。結果は以下の通り(Montiel ら, 1990):

菌種	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	µg/mL	µg/mL
<i>Bacteroides fragilis</i>	320	>320
<i>B. distasonis</i>	320	>320
<i>B. vulgatus</i>	160	>320
<i>B. melaninogenicus</i>	80	>320
<i>Peptococcus</i> 属	80	>320
<i>Peptostreptococcus</i> 属	80	>320
<i>Clostridium perfringens</i>	320	>320
<i>Clostridium</i> 属	160	160
<i>Fusobacterium</i> 属	160	320

ヒトの消化管に通常認められる嫌気性菌に対する影響を検討するための試験が、特別に計画された。*Bifidobacterium* 及び *Eubacterium* 株に対する MIC 値が求められた。*Eubacterium* に対する MIC 値は 4~256 µg/mL の範囲で、*Bifidobacterium* では 2~64 µg/mL の範囲であった。検討中に、数株では接種濃度が高いと、MIC 値が-2 から-8 倍増加したが、これらは予測変動範囲内であった(Thurn ら, 1993)。

大規模 *in vitro* 試験で、ヒト腸フローラの代表的微生物に対するスペクチノマイシンの影響を検討した。微生物には数種の *Bifidobacterium*、*Eubacterium*、*Bacteroides*、*Peptococcus* 及び *Fusobacterium* が含まれる。pH、接種濃度及び連続継代についても検討された。多くの菌で MIC<sub>50</sub> 値は 50 µg/mL より大きかったが、*Bifidobacteria* は MIC 値の範囲が 2~32 µg/mL と、より感受性が高かった。*Bifidobacteria* に対する形式上の MIC 値は、接種濃度 106 では 16 µg/mL で、接種濃度 104 では 8 µg/mL であった(Kotarski, 1993)。

### 2.3 ヒトでの知見 (原文 p.14)

臨床治験でスペクチノマイシンの単回投与後、じんましん、目まい、吐き気、寒気及び発熱の報告がある。アナフィラキシー反応も希ではあるが報告がある(Dollery, 1991; Reynolds, 1993)

スペクチノマイシンを、15名の健常男性ボランティアに 8 g/日 (130 mg/kg 体重/日)の用量で 21日間筋肉内投与したが、聴覚毒性的には、蝸牛、前庭機能試験評価の限りでは、何の兆候も起こらなかった。唯一認められた予想外の作用は、投与部位の痛みであった(Novak ら, 1974)。

### 3. 解説 (原文 p.14)

一連のスペクチノマイシンに関する試験が、評価のため集められた。それらには、薬物動態学及び代謝のデータ並びに、急性、短期、生殖、発達及び遺伝毒性試験が含まれる。

毒性動態学的検討から、ラット、イヌ、豚及びネコに経口投与後、投与量の殆どが糞中に認められることから、吸収がわずかであることが示唆された。ヒトの経口投与でも吸収が少なかった。動物での生体内変化に関するデータは入手出来なかったが、ヒトでの限られた情報から、この薬物は余り代謝されないことが示唆された。

スペクチノマイシンの経口単回投与ではマウス、ラットでの毒性は低かった(LD<sub>50</sub> = 3000 – 20000 mg/kg 体重)が、イヌ(LD<sub>50</sub> = 1000 mg/kg 体重)、サル(LD<sub>50</sub> = 500 mg/kg 体重)ではより毒性が高かった。

続いてのラット、イヌに対する経口、非経口反復投与では、毒性に関する顕著な影響は認められなかった。最も一般的な所見は、投与動物での糞の堅さの変化であった。これらの所見からの NOEL 値は 50 から 750 mg/kg 体重/日の範囲であった。

適切な発がん性試験結果は入手できなかった。しかし、様々な評価項目をカバーする *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の両方共、結果は陰性で、またスペクチノマイシンには、既知の発がん性物質との構造上の類似性はない。それゆえ、この薬剤には発がんリスクは示されておらず、発がん性試験が必要とは考えられない、というのが当委員会の意見であった。

ラットの多世代繁殖試験で、スペクチノマイシンを経口投与したところ、試験最高用量の 400 mg/kg 体重/日でも、繁殖評価結果に悪影響は認められなかった。肝細胞膨満と、好塩基性凝集物が肝細胞の細胞質中に認められたが、これは F1b 世代の一部の動物に生じたのみであった。この試験での NOEL は 100 mg/kg 体重/日であった。

発達毒性を、マウス、ラット、ウサギで検討した。スペクチノマイシンは、ラット経口では、3000 mg/kg 体重/日の用量でも催奇性はなかった。ラットでは腹腔内、皮下投与でも催奇性の影響の兆候はなかった。マウスでは、腹腔内投与で、用量 1600 mg/kg 体重/日まで催奇性は認められなかった。ウサギでは、300 mg/kg 体重/日までの用量での皮下及び筋肉内投与で、催奇性は認められなかった。

ネコに用量 120 mg/kg 体重/日まで 75 日から 90 日間筋肉内投与しても、聴覚毒性の兆候は認められなかった。またヒト(男性)に用量 130 mg/kg 体重/日を 21 日間筋肉内投与後も同様であった。当委員会は、スペクチノマイシンには、ヒトや動物に対して重要な毒性的影響はないと結論した。

ヒトの胃腸フローラに対する悪影響の可能性が懸念された。動物とヒトの広範な病原体及び共生菌を

カバーする *in vitro* の MIC データが評価のため集められた。

委員会は、ヒト消化管中の嫌気性微生物フローラのうち、*Bacteroides*、*Peptostreptococcus*、*Fusobacterium*、*Eubacterium* 及び *Clostridium* 属を含む、いくつかの代表的細菌種に対する MIC データを検討した。多くの菌で MIC<sub>50</sub> 値は 50 µg/mL より大きかったが、*Bifidobacteria* は MIC 値の範囲が 2～32 µg/mL と、より感受性が高かった。*Bifidobacteria* に対する手続き上の MIC 値は、接種濃度 106 では 16 µg/mL で、接種濃度 104 では 8 µg/mL であった。当委員会は 16 µg/mL を計算に採用した。

ADI(一日摂取許容量)を計算するに当たり、当委員会の第 38 回会合(添付文書 1、参照文献 97)で立案された次の計算式が用いられた:

$$\begin{aligned} \text{暫定 ADI 上限値} &= \frac{\text{ヒト腸フローラに影響がない濃度}(\mu\text{g/mL}) \times \text{大便量}(\text{g})}{\text{生体に投与可能な経口用量の割合} \times \text{安全係数} \times \text{ヒト体重}(60\text{kg})} \\ (\mu\text{g/kg 体重}) &= \frac{16 \times 150}{1 \times 1 \times 60} \\ &= 40 \mu\text{g/kg 体重} \end{aligned}$$

1. 当委員会は、既に十分な実験データが提供されていること、感受性の高い細菌、嫌気性環境、細菌の密度、あるいは pH といった条件をカバーして MIC 値の範囲を計算するのに特別な要素は不要で、形式上の MIC 値 16 を、「微生物学的無影響濃度」とする、と結論づけた。
2. 当委員会は、消化管からのスペクチノマイシンの吸収がわずかであることを注目した。従って当委員会は、消化管中の微生物に対して摂取したスペクチノマイシンの 100%が利用されると仮定する、安全サイドの係数を採用した。
3. 様々な細菌類をカバーする相当量の MIC データが利用可能であった。加えて、最近公開されたデータによれば、人種間差は少ないと思われる。従って、安全係数としては 1 が、委員会によって採用された。

#### 4. 評価(原文 p.16)

これら全ての要素を考慮に入れ、ADIとして 0～40 µg/kg 体重が決定された。広範な微生物の試験結果と、pH、接種濃度、スペクチノマイシン耐性の影響に関するデータがあること、及び会合(添付文書 1、参照文献 110)での残留物の微生物学的安全性に関する討議を踏まえ、当委員会は、この場合は、完全 ADI として問題ないと判断した。

スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要（評価書：JMPR 1994）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性	表1参照		
28日間亜急性毒性 (経口)	ラット	0、200、500、 1000、2000、又は 3000 mg/kg 体重/日	体重、挙動、飼料消費あるいは死亡率に影響なく、死後剖検でも薬物に関係した肉眼的あるいは組織病理学的所見なし。 臓器重量及び臨床化学検査値も、薬物投与による影響なし。
90日間亜急性毒性 (強制経口)	ラット	100、300 又は 1000 mg/kg 体 重/日 (スペクチノマイ シン及びリンコ マイシン1:1のメ チルセルロース 水溶液)	血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)濃度に変化があったが、スペクチノマイシン投与量には比例せず、雄では1000 mg/kg 体重/日、雌では300 mg/kg 体重/日投与群にのみ変化が生じた。LDHは、雄の300 mg/kg 体重/日投与群では減少したが、1000 mg/kg 体重/日投与群では減少しなかった。 NOEL=100 mg/kg 体重/日 スペクチノマイシン:リンコマイシン 1:1の場合
28日間亜急性毒性 (皮下)	ラット	0、30、100 又は 300 mg/kg 体 重/日	臨床的に問題となる兆候なし。 最高用量投与の雄群は体重増加が少なかった。 血液学的所見はなく、臓器重量も対照群と同等であった。 投与箇所 zu 若干の炎症反応あり。 NOEL=100 mg/kg 体重/日 雄の体重減少に基づく
3ヶ月間亜急性毒性 (皮下)	ラット	0、300 又は 1000 mg/kg 体 重/日	最高用量投与群でヘモグロビン減少。 (雄では19%、雌では24%、両者とも血球遠沈容積が減少) 肉眼観察、組織病理学的観察では、薬物投与に関連する所見なし。 NOEL=300 mg/kg 体重/日
9週間亜急性毒性 (経口)	イヌ	50 mg/kg 体重/ 日 (5週間) 投与 後、500 mg/kg 体重/日 (4週間) 投与	毒性学的な兆候はみられず、剖検でも肉眼的並びに顕微鏡的な異常なし。
1週間亜急性毒性 (経口、ゼラチンカプセル)	イヌ	0、1000 又は 3000 mg/kg 体 重/日	毒性学的兆候なし。 用量依存性の嘔吐と軟便あり。 剖検では、投与群の大腸中に黄緑色の物質が含まれていた。 最低用量投与群は、わずかに慢性大腸炎が存在した一方で、最高用量投与群では、直腸にわずかな大腸炎を伴う、カタル性腸炎が回腸部に存在した
28日間亜急性毒性 (経口、ゼラチンカプセル)	イヌ	0、100、250、 500、750 又は 1000 mg/kg 体 重/日	最高用量での軟便の増加。 臨床化学的検査値には影響はみられず、剖検での肉眼的並びに顕微鏡的異常所見はなかった。 NOEL=750 mg/kg 体重/日

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
90日間亜急性毒性 (ゼラチンカプセル)	イヌ	0、100、300 又は 1000 mg/kg 体重/日 (スペクチノマイシン及びリンコマイシン 1:1 粉末混合品)	1000 mg/kg 体重/日投与群で間欠的な下痢がみられたが、臨床所見としては軟便が唯一の兆候であった。 その他の観察結果は、摂餌量、体重、肉眼的病理診断、組織病理学的検査、尿検査及び臨床化学検査を含め、影響なし。 NOEL=100 mg/kg 体重/日 スペクチノマイシン:リンコマイシン 1:1 の場合
1ヶ月亜急性毒性 (静脈内)	イヌ	0、300 又は 1000 mg/kg 体重/日	高用量の動物にのみ嘔吐、流涎及び口渇あり。薬物に直接関係した影響は、この検討では観察されなかった。
4日間亜急性毒性(筋肉内)	イヌ	3.2 g/日、6.4 g/日	投与部位に若干炎症反応あり。 他に影響なし。
14日間亜急性毒性 (筋肉内)	イヌ	0、50、100 又は 150 mg/kg 体重/日	投与後 2~8 時間で投与部位に一過性の痛みの兆候あり。 100 及び 150 mg/kg 体重/日投与群では投与部位に炎症あり。 臨床生化学検査、尿検査及び血液検査値は正常範囲に止まり、臓器重量は対照群と同等であった。
3ヶ月間亜急性毒性 (筋肉内)	イヌ	0、300 あるいは 800 mg/kg 体重/日	上と同様の結果。 血液生化学検査は試験期間を通じて正常で、臨床症状としては、跛行と局所刺激のみ認められた。 剖検で、肉眼的並びに組織病理学的異常は観察されなかった。
9日間亜急性毒性 (経口)	豚	0、8、25 又は 50 mg/kg 体重/日	毒性の兆候なし。 投与後 8、11、15 及び 29 日目の白血球数、ヘモグロビン濃度は正常であった。
50日間亜急性毒性 (経口)	豚	20 g/トン (1:1 リンコマイシン/スペクチノマイシン混合)	軟便の他には副作用は認められず、肉眼的並びに組織病理学的所見なし。
85日間亜急性毒性 (経口)	豚	1000 g/トン (1:1 リンコマイシン/スペクチノマイシン混合)	薬物投与を受けた豚では軟便が認められた。 挙動、血液学的検査、臨床化学検査、臓器重量並びに肉眼観察による病理学的検査には悪影響はなく、組織病理学的所見もなし。
56日間亜急性毒性 (経口)	豚	0、40 又は 400 g/トン (1:1 リンコマイシン/スペクチノマイシン混合)	悪影響なし。
9日間亜急性毒性 (筋肉内)	豚	0、5、15 又は 30 mg/kg 体重/日	毒性の兆候なし。 体重増加の比率が大きくなった。 剖検では肉眼的並びに顕微鏡的異常所見なし。

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
生殖試験 (皮下)	ラット (Sprague-Dawley)	100 又は 300 mg/kg 体重/日 (塩酸スペクチノ マイシン)	雄雌ともに生殖実績には薬物投与に関連した影 響なし。 投与群の雌から生まれた児動物は対照群よりわ ずかに大きく、体重も重かった。
3 世代繁殖試 験 (混餌経口)	ラット (Sprague-Dawley)	0、100、200 又 は 400 mg/kg 体重/日	NOEL は、変性肝組織構造所見に基づき、100 mg/kg 体重/日
生殖試験 (混餌)	豚	0 又は 100g/トン (4 mg/kg 体重/ 日相当)	受胎率、平均同腹児数、平均生存同腹児数、離 乳後の子豚の平均生残数は若干上がり、同腹 の死産数は若干下がった。 悪影響は全く認められなかった。
胎児毒性/ 催奇形性 (腹腔内)	マウス (SCL-ICR)	0、400 又は 1600 mg/kg 体 重/日	母マウスの体重、着床数、胎児死亡率、性比、 終了時子マウスの平均体重、外見上及び内臓 の異常、又は骨格の発達に薬物投与に関連し た影響なし。
胎児毒性/ 催奇形性 (腹腔内)	マウス (ICR)	0、400 又は 1600 mg/kg 体 重/日	母マウスの体重には全く影響はなく、胎児死亡 率の増加もなかった。 性比、胎児の外見上及び体内の異常の数も影 響なし。
胎児毒性/ 催奇形性 (消化管挿 管)	ラット (TUC/SPD)	0、100 又は 300 mg/kg 体重/日	母マウスには大きな影響はなく、胎児の内臓もし くは骨格の顕著な異常みられず。
胎児毒性/ 催奇形性 (強制経口)	ラット (Sprague-Dawley)	0、100、300、 1000 又は 3000 mg/kg 体重/日	母ラットの体重に影響なし。 子ラットの大きさ、黄体、生存胎児、吸収胚、死 亡胎児の数及び着床不成立数に悪影響なし。 スペクチノマイシンに起因する骨格あるいは内臓 異常の発生増加はみられず。
胎児毒性/ 催奇形性 (腹腔内)	ラット (JCL-SD)	0、400 又は 1600 mg/kg 体 重/日	母ラットの体重、平均着床数、胎児死亡率、性 比、終了時子ラットの平均体重、外見上及び内 臓の異常に関しての影響なし。 骨化尾椎錐体の平均発生頻度は、400 mg/kg 体重/日投与群の母ラットの子でのみ有意に低 下した。 子ラットの生後の発育は正常であった。
胎児毒性/ 催奇形性 (皮下)	ラット (TUC/SPD)	0、100 又は 300 mg/kg 体重/日	催奇性の兆候なし。 300 mg/kg 体重/日投与群の同腹児数が小さ く、うち 2 匹は前後肢の骨化中心、上後頭骨及 び恥骨が欠損していた。 NOEL=100 mg/kg 体重/日
胎児毒性/ 催奇形性 (皮下)	ラット (SPF CD)	0、150、又は 300 mg/kg 体 重/日	母動物及び児動物の検査値、胚及び胎児の発 達に影響なし。
胎児毒性/ 催奇形性 (筋肉内)	ラット ( SPF Sprague Dawley)	0、300、900 又 は 2500 mg/kg 体重/日	母ラット、胚吸収痕数、同腹胎児数、及び子ラ ット体重に、薬物投与に関連した影響なし。 骨格及び内臓異常の発生に関しても影響なし。
胎児毒性/ 催奇形性 (皮下)	ウサギ ( New Zealand white)	400 又は 600 mg/kg	拒食、体重減少及び高用量群での死亡 1 例と、 恐らくは胆汁排泄に引き続く、胃腸フローラに対 する薬物の影響に起因する高い毒性が生じた。

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
胎児毒性／ 催奇形性 (皮下)	ウサギ ( New Zealand white)	0、150 又は 300 mg/kg 体重/日	妊娠率と着床前胚損失率に影響なし。 同腹児数と体重は減少していたが、胚及び胎児 の発達には影響なし。 認められた影響は、スペクチノマイシンの母ウサ ギの消化管への影響のためである事が、ほぼ確 実であった。
胎児毒性／ 催奇形性 (筋肉内)	ウサギ (Dutch belt)	0、150 又は 300 mg/kg 体重/日	NOEL は恐らく 100 mg/kg 体重/日だが、妊娠 動物数が少ないこと、報告が不完全なことから、 試験自体が不適切であった。
胎児毒性／ 催奇形性 (筋肉内)	ウサギ (Dutch belt)	0 又は 100 mg/kg 体重/日	NOEL は見かけ上 100 mg/kg 体重/日であつた が、ウサギ催奇性の結論は導かれなかった。
胎児毒性／ 催奇形性 (筋肉内)	豚	0、75 又は 150 mg/kg 体重/日	低用量の 1 頭と高用量の 2 頭の動物に投与部 位に局所反応あり。 全群で、試験のはじめの 7 日間で一過性の平均 体重減少し、2 週目のあいだに体重は元の値に 回復した。 妊娠率、児動物の検査値及び胚と胎児の発達 への影響はなかった
遺伝毒性	表 2 参照		
刺激に関す る試験 (筋肉内)	ウサギ		スペクチノマイシンをベンジルアルコール及びカ ルボキシメチルセルローズに混ぜて筋肉内投与 すると、投与部位の出血や壊死を特徴とする中 等度の局所刺激がみられた。 しかし塩酸スペクチノマイシンを担体なしにウサ ギの目に直接入れても、軽い結膜炎しか起こさ ず、健康あるいは傷つけたウサギの皮膚に、閉 鎖包帯を用いて 24 時間あるいは連続 5 日間直 接接触させても、刺激しなかった。
90 日間聴神 経障害試験 (筋肉内)	ネコ	0、30、60 又は 120 mg/kg 体 重/日	1 週間に 2 回行った内耳機能試験では異常は みられず、第 8 神経機能低下の兆候はみられな かった。
微生物学的 影響に関す る試験	2.2.9 の表参照		

## 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD <sub>50</sub>	50% Lethal Dose	半数致死量
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小生育阻止濃度

## スペクチノマイシン 評価書和訳と情報整理

### JECFA 1994

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-6-spectinomycin.pdf>

FNP 41/6-JECFA 42/63, 1994



## スペクチノマイシン 評価書和訳と情報整理 JECFA (1994) 目次

評価対象動物薬の概要 (原文 p. 63) .....	41
その他の概要特性 (原文 p. 63) .....	42
食品中残留物及びその評価 (原文 p. 64) .....	42
使用条件 (原文 p. 64) .....	42
代謝 (原文 p. 64) .....	43
組織残留消失試験 (原文 p. 69) .....	49
放射標識残留消失試験 (原文 p. 69) .....	49
その他の残留消失試験 (原文 p. 70) .....	50
組織中残留物の分析方法 (原文 p. 73) .....	53
評価 (原文 p. 74) .....	54
スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1994) .....	56
略称 .....	56

原文 目次

原文ページ

IDENTITY-----	63
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES-----	63
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION-----	64
CONDITIONS OF USE-----	64
Dosages-----	64
METABOLISM-----	64
Pharmacokinetics and Metabolism in Food and Laboratory Animals-----	64
Rat-----	65
Dog-----	66
Cattle-----	66
Swine-----	67
TISSUE RESIDUE DEPLETION STUDIES-----	69
Radiolabeled Residue Depletion Studies-----	69
Swine-----	69
Cattle-----	69
OTHER RESIDUE DEPLETION STUDIES	70
Swine-----	70
Cattle-----	71
Milk-----	71
Chicken-----	72
Eggs-----	72
METHODS OF ANALYSIS FOR RESIDUES IN TISSUES-----	73
Microbiological Assays-----	73
Chromatography Assays-----	73
APPRAISAL-----	74
Maximum Residue Limits-----	74
REFERENCES-----	75

スペクチノマイシン

SPECTINOMYCIN

初回草案

L. Cuerpo、博士

国立農牧技術院(INTA)

アルゼンチン、ブエノスアイレス(Buenos Aires, Argentina)

R. C. Livingston、博士

米国食品医薬品庁動物用薬品センター(Center for Veterinary Medicine, FDA)

米国ロックビル(Rockville, USA)

### 評価対象動物薬の概要 (原文 p. 63)

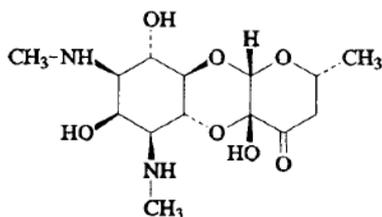
化学名: デカヒドロ-4a,7,9-トリヒドロキシ-2-メチル-6,8-ビス(メチルアミノ)-4H-ピラノ[2,3-b][1,4]ベンゾジオキシン-4-オン

Decahydro-4a,7,9-trihydroxy-2-methyl-6,8-bis(methylamino)-4H-pyrano[2,3-b]-[1,4]benzodioxin-4-one

(二塩酸塩及び硫酸塩もある)

別名: アクチノスペクタシン(Actinospectacin); スペクチノマイシン二塩酸塩五水和物(Spectinomycin dihydrochloride pentahydrate)、トロビシン(Trobicin)、スペクチノマイシン塩酸塩水和物(Spectinomycin hydrochloride hydrate)、M-141、スタニコ(Stanilo)、スペクタム(Spectam)、スペクトガード(Spectogard)、トガマイシン(Togamycin)、エスペチノミシナ(Espechinomicina); アクチノスペクタチン硫酸(Actinospectatin sulfate)、スペクチノマイシン硫酸(Spectinomycin sulfate)、抗生物質 153a(Antibiotic 153a)

構造式:



分子式: C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>

分子量: 332.36

## その他の概要特性（原文 p. 63）

純粋な有効成分：スペクチノマイシン

外観： 無定形固体

融点： 184～194°C—スペクチノマイシン  
≈ 185°C—スペクチノマイシン二塩酸塩五水和物  
≈ 185°C—スペクチノマイシン硫酸四水和物

溶解度： スペクチノマイシン—水、メタノール及びエタノールに可溶。アセトン及び炭化水素系の溶媒類には実質的に不溶。  
スペクチノマイシン二塩酸塩五水和物—水、メタノール及びプロピレングリコールに可溶。アルコール、クロロホルム及びエーテルには実質的に不溶。  
スペクチノマイシン硫酸四水和物—ベンゼン、クロロホルム、エタノール及びアセトンに極めて易溶。

旋光度：  $[\alpha]_D$  スペクチノマイシン +7.6°  
スペクチノマイシン二塩酸塩五水和物 +15～+21°  
スペクチノマイシン硫酸四水和物 +10～+14°

## 食品中残留物及びその評価（原文 p. 64）

### 使用条件（原文 p. 64）

スペクチノマイシンは、*Streptomyces spectabilis* が産生するアミノシクリトール系抗生物質の一つである。グラム陽性菌、グラム陰性菌及びマイコプラズマに対して抗菌性を示す。嫌気細菌の多くはスペクチノマイシンに対して耐性を示す。ヒトでは、スペクチノマイシンは合併症のない淋病の治療に用いられる。獣医学の領域では、牛、豚、羊、ヤギ及び家禽類の呼吸器や腸管の細菌感染症の治療に用いられる。

### 用量（原文 p. 64）

スペクチノマイシンは、飲水又は餌に混じて経口投与するか、注射で筋肉内投与又は皮下投与する。注射による投与の場合、スペクチノマイシンの標準的な用量範囲は 7.5～12.5 mg/kg 体重である。家禽類に対しては、スペクチノマイシンは 1 羽あたり 1～5 mg の用量で皮下投与することが可能である。スペクチノマイシンはまたリンコマイシンと併用されるが、家禽類用にはリンコマイシン:スペクチノマイシンの比が 1:2 の注射製剤又は液体製剤が用いられる。豚用の経口製剤では、リンコマイシンとの比は 1:1 である。子牛、羊及び豚に対しては、リン

コマイシン・スペクチノマイシン(L1:S2)を 15 mg/kg 体重の用量で筋肉内投与する。豚に対するリンコマイシン・スペクチノマイシン(L1:S2)の用量は、水溶液で投与する場合は 5~10 mg/kg 体重、混餌で投与する場合は飼料に 11~88 g/tonとする。家禽類に対するリンコマイシン・スペクチノマイシン(L1:S2)の用量は、筋肉内投与の場合は 30 mg/kg 体重、飲水投与の場合は 50~150 mg/kg 体重である。スペクチノマイシンには硫酸塩四水和物又は二塩酸塩五水和物があり、これらの生物学的活性は同じである。

#### 代謝 (原文 p. 64)

スペクチノマイシンの代謝、薬物動態及び残留物に関する試験が進まなかったのは、スペクチノマイシン分子を放射標識することができなかったことや組織及び血液中の残留物を十分な感度で検出する分析法を開発することができなかったことによるものである。最近になって、これら二つの問題点が解決し、薬物動態試験及び残留消失試験が実施され、報告された。このモノグラフでは、十分な感度を持ち検証された分析法を用いた試験結果を完全な形で報告する。十分な分析法のなかった初期の試験については、結果を簡単に要約して報告する。

#### 食用及び実験用動物における薬物動態及び代謝 (原文 p. 64)

種々の試験の結果、スペクチノマイシンは、経口投与した場合は胃腸管からの吸収はごくわずかであることが明らかにされた。経口投与されたスペクチノマイシンは、そのほとんどが糞中に排泄される。筋肉内投与した場合は、スペクチノマイシンは速やかに吸収され、その後主に尿中に排泄される。連続投与によって薬物が蓄積されることはない。牛に対してスペクチノマイシンを 10 mg/kg 体重の用量で i.m.及び*\*i.v.*注射により単回又は連続投与すると、血漿中濃度はほぼ同じであった。牛の血漿中半減期は、約 2 時間後に測定された。スペクチノマイシンを経口投与された豚の血漿中濃度は、いずれの測定時点においても 30 µg/kg を下回った。i.m.投与された豚の血漿中濃度は、投与後 12 時間まで 30 µg/kg 以上であった。豚の血漿中半減期は、約 0.98 時間と算出された。

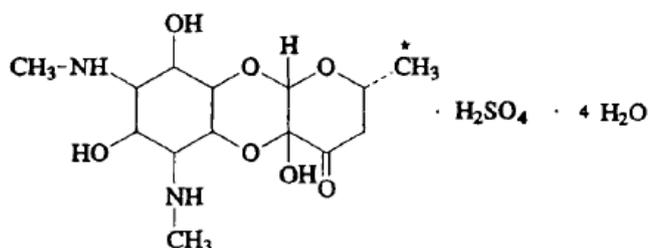
*\*or* と思われるが、原文のとおり *and* として訳した

多くの試験がリンコマイシン及びスペクチノマイシンの併用で実施されたが、スペクチノマイシンの薬物動態についてもスペクチノマイシンの検出についてもリンコマイシンの存在による影響はないことが示された。したがって、このモノグラフでは、スペクチノマイシンを単独で用いた場合とリンコマイシンと併用した場合の双方のデータを用いてスペクチノマイシンの評価を行った。

スペクチノマイシンを  $^{14}\text{C}$  で標識する効果的な方法がなかったので、 $4\text{-}^3\text{H}$ -スペクチノマイシンという化合物が合成され、ラットにおける経口投与試験で用いられたが、この試験では標識として用いた  $^3\text{H}$  が交換されることが明らかにされた。このため、ピラン環の C6'-メチル側鎖を重水素又はトリチウムで標識スペクチノマイシンの合成法が開発された。

スペクチノマイシンをそのピラン環の C6'-メチル側鎖\*を標識すると、*in vitro* で安定なトリチウム標識体を作成

することができる。放射標識体の安定性についてはラット並びにスペクチノマイシンが用いられる動物種である豚及び牛を用いて経口又は i.m.による *in vivo* 投与試験で検討された。その結果、*in vivo* ではトリチウム水への代謝が起こることが認められ、2.9～3.5%の  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンがトリチウム水へと変換された。



スペクチノマイシン-6'- $^3\text{H}$ -メチル

スペクチノマイシン-6'- $^3\text{H}$ -メチルは、代謝試験での使用に適していると考えられる。 $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンを用いたラット及び豚における試験では、同様な体内動態がみられた。牛及び豚においては、スペクチノマイシンは胃腸管からあまり吸収されなかった。経口投与の場合は投与した量のほとんどが糞中に排泄されたが、i.m.投与の場合は投与した量のほとんどが尿中に排泄された。試験したすべての動物種で、標的組織は腎臓であり、主要な代謝物はスペクチノマイシンであった。以下に述べる試験からは、組織中残留物及びこの標識体を残留物試験に用いることの妥当性についての情報が得られた。

#### ラット (原文 p. 65)

ラット (Sprague-Dawley 系、4 匹) を用いた  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシン (水溶液) の連続経口投与試験 (最長 5 日間) が実施された。尿及び糞は毎日採取し、組織は最終投与後 24 時間に採取した。尿中の総放射能は LSC で測定した。糞及び組織はホモジナイズした後、燃焼して、総放射能は LSC によって測定した。尿試料、並びに組織及び糞のホモジェネートは凍結乾燥し、その結果生じるトリチウム水を捕捉し、LSC で測定した。尿及び補足した水の中のトリチウムが存在することは、放射能検出器付き HPLC によって確認した。糞中には総投与量の約 60～80% が、尿中には約 2～3% が排泄された。凍結乾燥試料から捕捉した水の分析では、尿中の放射能の 23～43% が、また肝臓、腎臓及び筋肉中の放射能の 74～100% がトリチウム水として回収されたことが示された。これらのデータから、ピラン環の 4'-位を標識した  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンは生物学的に不安定であり、代謝試験には適さないことが判明した (HamLow and Jaglan, 1988)。

Kornis と Hornish の方法 (1991) でピラン環の 6'-メチル側鎖を標識した  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンを用いた試験が実施された。ラット (Sprague-Dawley 系、4 匹) に  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンを 5 mg/kg 体重の用量で 3 回経口投与した。また、ラット (Sprague-Dawley 系、5 群、2 匹/群) に  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンを 5 mg/kg 体重/日の用量で最長 5 日間筋肉内投与した。尿と糞については、各投与後 24 時間集めて、採取した。また組織と血漿については、最終投与後 24 時間に採取した。総残留物は燃焼して測定した。トリチウム水の測定では、試料を凍結乾燥し、トリチウム水を捕捉し、補足したトリチウム水中の放射能を計測した。経口投与の場合、総投与量の 4～7% が吸収され、糞中には平均で 44.6% が、尿中にはわずか 5.4% が検出された。総残留物については、筋

肉及び脂肪中には微量(<0.1 µg/g)であったが、肝臓中には平均で 0.12 µg/g の残留物が検出された。<sup>3</sup>H-スペクチノマイシン当量で示した場合、残留物は腎臓中で最も高かった(0.2~0.6 µg/g)。筋肉内投与の場合、投与量の 54~73%が尿中に、また 1~24%が糞中に排泄された。残留物は、腎臓(スペクチノマイシン当量で 1.8~10.6 µg/g)を除く組織中では低かった。表 1 に、i.m.注射後の組織中の残留物を<sup>3</sup>H-スペクチノマイシン当量で µg/g の単位で示した。経口投与後の組織における総放射能に占めるトリチウム水の割合(平均パーセント)は、腎臓中では 70.4%、筋肉中では 73.4%であった。これらの結果は、トリチウムがスペクチノマイシンの分子内に保持されている間にスペクチノマイシンのメチル基は、-CH<sub>2</sub>-OH 及び-CHO に代謝されることを示すものと考えられる。経口投与後の腎臓におけるトリチウム水の割合(平均パーセント)は 37.7%であり、その他の標識体はスペクチノマイシンとその代謝物である。I.m.投与後のトリチウム水の割合(平均パーセント)は、腎臓で 5.3%、筋肉で 66.6%、また肝臓で 44.9%であった。I.m.投与後の組織内の水及び体液の 1 g あたりのトリチウム水は 3,309~3,589 DPM であった。これらの結果から、トリチウム水は動物の体内に一様に分布していることが示された。経口投与及びi.m.投与で得られた両方の結果から、腎臓が標的組織であることが明らかになった。またこれらのデータは、<sup>3</sup>H-スペクチノマイシンはトリチウム水に代謝されるが、標識体のほとんどは標的組織である腎臓中に存在することを示している。6-メチル位を標識した<sup>3</sup>H-スペクチノマイシンは、代謝試験に有用であると思われる(Jaglan et al., 1991a; Roof and Jaglan, 1993)。

表 1. <sup>3</sup>H-スペクチノマイシン(5 mg/kg 体重)のi.m.頻回投与の最終投与後 24 時間のラットの組織中残留物(µg/g、<sup>3</sup>H-スペクチノマイシン当量で表示)

投与回数	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
1	0.3	3.1	0.1	<0.1
1	0.4	3.5	0.1	0.1
2	0.5	5.4	0.4	0.2
2	0.6	4.2	0.1	0.2
3	0.7	6.8	0.2	0.2
3	0.6	8.4	0.1	0.1
4	0.2	10.6	0.3	0.1
4	0.2	1.8	0.1	0.1
5	0.3	3.2	0.1	0.1
5	0.3	3.2	0.1	0.1

#### イヌ (原文 p. 66)

イヌを用いたスペクチノマイシンの経口投与(100、500 mg/kg 体重)と単回 i.m.投与(40 mg/kg 体重)による 2 つの試験が実施された。これらの試験では、感度の低い微生物学的方法を用いてスペクチノマイシンの血漿中濃度を測定した。経口投与の場合は、投与後約 4 時間に血清中濃度がピークとなり、100 mg/kg 体重では平均で 22 µg/mL、また 500 mg/kg 体重の用量では 80 µg/mL であった。用量が 100 mg/kg 体重のときの平均半減期は、2.72 時間であった(Stern et al., 1984a)。スペクチノマイシンは i.m.投与後に速やかに吸収され、血清中の平均ピーク濃度は 78 µg/mL、T<sub>max</sub> は 0.67 時間、排泄半減期は 1.15 時間であった(Stern et al.,

1984b)。

## 牛 (原文 p. 66)

牛(8頭)を用いたスペクチノマイシン(20 mg/kg 体重)の単回静脈内投与試験が実施された。C<sub>max</sub>は52~71 µg/mL、平均排泄半減期は約1.2時間であった(Ziv and Sulman, 1973)。

牛におけるスペクチノマイシンの筋肉内投与時の薬物動態データ(Ziv and Sulman, 1973)を子牛におけるリンコマイシンとスペクチノマイシンの筋肉内投与による併用時のデータ(Gobbi and Quintavalla, 1990)と比較した結果、リンコマイシンが存在してもスペクチノマイシンの薬物動態は変化しないと結論された(Gilbertson, 1991)。

牛(ホルスタイン種子牛2頭、体重150 kg)を用いた<sup>3</sup>H-スペクチノマイシン(22 mg/kg 体重)の単回 i.m.投与試験が実施された。尿及び糞については、それぞれ1日ごとに全量を採取した。牛は投与後24時間及び72時間にと殺し、肝臓、腎臓、肺、筋肉及び全消化管内容物を採取した。投与量の約半分にあたる55.8%が24時間に、また46.6%が72時間に尿中に排泄された。これらの尿中でトリチウム水として確認された放射能の割合は24時間尿では6.7%、72時間尿では5.8%であった。トリチウム水のこれらの数値を<sup>3</sup>H-スペクチノマイシン含量に換算すると2.9%となり、ラット及び豚で得られた数値とほぼ同じである(Roofら、1993)。

牛を用いた2つの薬物動態試験が実施されたが、これらの試験では残留物の測定にHaagsma(1991b)によって開発されたHPLC分析法(LOD = 0.1 µg/g)が用いられた。1つ目の試験はクロスオーバー試験であり、牛(非反芻子牛6頭、60~80 kg)をA群とB群に3頭ずつ無作為に割り当てた\*。スペクチノマイシン(10 mg/kg 体重。但し、リンコマイシン-スペクチノマイシンとして15 mg/kg 体重)をA群にはi.v.で、B群にはi.m.でそれぞれ単回投与した。投与後、24時間まで10時点で血漿試料を採取した。14日間の休薬期間後、A群にはi.m.で、B群にはi.v.で投与した。

\*原文では devided と記載されているが、divided のタイプミスとして記

2つ目の試験は頻回投与試験であり、この試験では牛(食用の子牛20頭、60~80 kg)を5頭ずつ4群に割り当て、リンコマイシン-スペクチノマイシン溶液(15 mg/kg 体重)を6回 i.m.投与した。初めの2回は12時間の間隔をあけて投与し、残りの4回は24時間毎に投与した。血漿は各群とも1例から採取し、初めの5回までの投与では投与前に、また6回目の投与では投与後12時間までの6時点で試料を採取した。残りの牛は残留消失試験に用いた(要約「残留消失試験-牛」の項を参照)。

単回 i.m.投与後にスペクチノマイシンが速やかに吸収されたことは、血漿中のスペクチノマイシン濃度が投与後0.33~0.67時間に20.0 ± 3.10 µg/mLと最高値となったことから示された。単回投与の結果は、i.m.の場合もi.v.の場合も互いに類似していた。すなわち、単回投与後12時間のスペクチノマイシンの平均血漿中濃度は、i.v.では0.2 µg/g、i.m.では0.28 µg/gであった。i.m.の場合もi.v.の場合も単回投与によるAUCは同じであり、i.m.投与部位からのスペクチノマイシンの生物学的利用能は100%であることを示した。i.m.とi.v.のいずれの場

合も終末相半減期は約 2 時間であり、血漿からの消失が速やかであることが示された。頻回投与後 12 時間のスペクチノマイシンの平均血漿中濃度は  $0.4 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$  で、単回投与後に得られた結果と一致していた。頻回投与後の薬物動態モデルは、単回投与による動態モデルと比較すると、血漿からの消失速度定数が 1 つではなく、2 つあるという点で異なっていた。頻回投与モデルにおける消失半減期は明らかに長い(Jaglan et al., 1993 草稿)。

## 豚 (原文 p. 67)

豚を用いた  $^3\text{H}$ -6'-メチルスペクチノマイシンの経口投与試験及び筋肉内投与試験が実施された。この試験では、標識の安定性と薬物の分布が明らかにされた。豚(8~10 週齢雄 1 頭、10 kg 体重)に  $^3\text{H}$ -6'-メチルスペクチノマイシン(10 mg/kg 体重)を i.m.投与した。別の豚(1 頭)には  $^3\text{H}$ -6'-メチルスペクチノマイシン(44 mg/kg 体重)を単回経口投与した。豚は両方とも代謝ケージに入れ、i.m.投与したものは投与後 12 時間に、経口投与したものは投与後 24 時間にそれぞれと殺された。放射能は、種々の組織において測定した。表 2 には、i.m.投与及び経口投与した動物から採取した種々の試料中の  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンの投与量に対する割合とトリチウム水の割合を総残留物に対するパーセントで示した。投与量のうちのわずかな量は呼気から排泄された。経口投与の場合、投与した量の大部分(79%)は消化管内に残留しており、わずかに 5%しか尿中に排泄されなかったことから、経口投与での吸収は微量であることが示された。筋肉内投与の場合では、投与した量の大部分(55.4%)が尿中に排泄された。経口投与した場合には、i.m.投与した場合よりも多くのトリチウム水が組織中に検出された。i.m.投与後の腎臓中残留物のほとんどが 6'-メチル位の  $^3\text{H}$ -標識をそのまま保持しており、トリチウム水は残留物のわずかに 1.6%であった。一方、経口投与による場合は、腎臓中残留物の 32%がトリチウム水であった(Jaglan et al., 1991b; Roof and Jaglan, 1993)。

$^3\text{H}$ -スペクチノマイシンの純度は 87.74%であり、主要な不純物は 2 つある。1 つは同定されていないが、もう 1 つはピラン環の 3'-位が水酸基に還元されたスペクチノマイシンであった。i.m.投与した豚から採取した尿を HPLC で分析したところ、 $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンはこれらの 2 つの主な不純物とともに、いずれも未変化のまま排泄されていた。経口投与後の豚の尿を HPLC 分析したところ、トリチウム水、スペクチノマイシン及び 2 つの不純物が検出された。未知不純物の含量は投与時には 3.5%であったのが尿中には 14.5%あったことから、この不純物は代謝物であると考えられる。

豚(4 頭、30~40 kg)を用いたリンコマイシン(塩基)-スペクチノマイシン(塩基)の混餌(各 44 ppm)による 7 日間経口投与試験が実施された。糞、尿及び血液については、毎日採取した。7 日間の投与後、豚を安楽死させ、消化管の試料を採取した。試料の分析には、微生物学的方法(LOQ = 1.06~6.73  $\mu\text{g/g}$ )と HPLC(LOD = 1.27~2.0  $\mu\text{g/g}$ )の両方を用いた(HamLow et al.,1990)。血漿中のスペクチノマイシンは、GC/MS(LOQ = 0.03  $\mu\text{g/mL}$ )により測定した。スペクチノマイシンの血漿中濃度は、検討したすべての時点で 0.03  $\mu\text{g/mL}$ より低かった。スペクチノマイシンの 7 日間混餌投与では、残留物は糞中に最も多く検出された。微生物学的方法及び HPLC 法による分析では、いずれも同様の結果が得られた(Davis et al., 1991)。

表 2.  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンを経口(44 mg/kg 体重)又は i.m.(10 mg/kg 体重)で投与した豚における投与量に対するパーセント及び総残留物中のトリチウム水の割合(パーセント)

試料	i.m.投与		経口投与	
	用量%	トリチウム水%	用量%	トリチウム水%
揮発性物質	0.05	100	0.32	100
尿	58.38	0.2	4.46	3.0
糞	0.04	33.0	0.05	4.3
消化管	0.91	17.0	78.62	0.7
肝臓	0.86	18.0	0.24	62.0
腎臓	1.11	1.6	0.10	32.0
筋肉	3.69	63.0	2.90	82
肺	0.21	27.0	0.09	73.0
血漿	0.63	44.0	0.29	100.0
計	65.88		87.07	

表 3. リンコマイシン-スペクチノマイシン混合飼料によるスペクチノマイシン(44  $\mu\text{g/g}$ )の7日間経口投与後の豚の胃腸管及び血漿中スペクチノマイシンの平均残留物( $\mu\text{g/g}$ )

	微生物学的方法	機器による方法
胃	9.0	7.2
小腸	22.5	14.8
大腸(上行結腸)	32.2	19.7
大腸(下行結腸)	28.7	33.2
糞	52.4	49.4
尿	1.9	1.9
血漿	—	<0.03

豚(2群)を用いたスペクチノマイシン(10 mg/kg 体重。但し、リンコマイシンとスペクチノマイシンとして 15 mg/kg 体重)の血漿中薬物動態試験が実施された。血漿中のスペクチノマイシンを HPLC 法(LOQ = 0.03  $\mu\text{g/mL}$ ) (Hamlow et al., 1990)及び微生物学的方法(LOD = 2.0  $\mu\text{g/mL}$ ) (Barbiers et al., 1980)で測定しところ、スペクチノマイシンの半減期は約 0.98 時間と算出された(Davis et al., 1990)。HPLC 及び微生物学的方法により測定した残留物濃度を統計的に比較したところ、有意差は認められなかった。著者らは、投与直後の 8 時間に生物学的な活性を示す血漿中主要代謝物はスペクチノマイシンであることがこの結果により支持されると結論した(Davis and Hamlow, 1990)。

## 組織残留消失試験（原文 p. 69）

### 放射標識残留消失試験（原文 p. 69）

ピラン環の 6'-メチル側鎖を標識した  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンを用いて実施した豚及び牛における放射標識残留物の結果、残留物は腎臓で最も高く、最も長く残留することが示された。したがって、腎臓を標的組織と考えなければならない。肝臓中のスペクチノマイシン残留物は腎臓中よりも低かった。分析対象とした組織の中では、スペクチノマイシン残留物は、筋肉及び脂肪で最も低かった。

### 豚（原文 p. 69）

「代謝」のセクションで Jaglan ら(1991b)及び Roof と Jaglan(1993)による試験について述べたように、i.m.投与又は経口投与した豚から組織を得た。表 4 には、豚における経口投与後と i.m.投与後の  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンの組織中総残留物を示した。いずれの投与方法による場合でも、組織中残留物は腎臓で最も高かった。

表 4.  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンを i.m.投与 (10 mg/kg 体重) 又は経口投与 (44  $\mu\text{g/g}$  体重) した豚における組織中総残留物濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

組織	筋肉内投与後 12 時間	経口投与後 24 時間
腎臓	21.10	9.36
肝臓	3.11	4.99
肺	1.72	3.95
筋肉	0.82	2.78
脂肪	0.78	1.34

### 牛（原文 p. 69）

「代謝物」のセクションで要約した Roof ら(1993)の試験では、牛(去勢した雄子牛 2 頭)に  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンを 22 mg/kg 体重の用量で単回 i.m.投与し、総残留物を測定した。表 5 には、その 2 頭における組織中総残留物を  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシン当量 ( $\mu\text{g/g}$ ) で示した。2 つの時点で腎臓が最高値を示した。 $^3\text{H}$ -スペクチノマイシンの 2.9%はトリチウム水に変換されていることから、残留物の実際の数値は若干低くなる(Roof et al., 1993)。

表 5.  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシン(22 mg/kg 体重)を i.m.で単回投与後の牛組織中  $^3\text{H}$ -スペクチノマイシン当量 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与後時間	腎臓	肝臓	肺	筋肉
24 時間	40.8	13.3	3.3	1.4
72 時間	40.9	12.3	3.3	0.8

#### その他の残留消失試験 (原文 p. 70)

スペクチノマイシン残留消失試験の結果、豚、牛及び鶏において腎臓が標的組織であることが示された。スペクチノマイシン(10 mg/kg 体重/日)を 7 日間 i.m.投与した豚における腎臓中スペクチノマイシン残留物は、投与後 12 時間には 10.9  $\mu\text{g/g}$  であり、96 時間までには 0.8  $\mu\text{g/g}$  となった。スペクチノマイシン(10 mg/kg 体重)を i.m.で頻回投与した子牛では、腎臓中スペクチノマイシン残留物は休薬後 8 時間で 15.5  $\mu\text{g/g}$  であり、投与後 21 日までには <0.1  $\mu\text{g/g}$  となった。スペクチノマイシン(20 mg/kg 体重)を i.m.で 1 日 2 回、連続 3 日間投与した乳牛の乳汁中スペクチノマイシン濃度は、最終投与後 5 回目の搾乳で得た乳汁中で 0.2  $\mu\text{g/mL}$  を下回った。

#### 豚 (原文 p. 70)

豚(8 頭)を用いたスペクチノマイシン(10 mg/kg 体重/日。但し、リンコマイシン-スペクチノマイシンとして 15 mg/kg 体重/日)の 7 日間 i.m.投与試験が実施された。豚は投与後 12 時間、24 時間、48 時間及び 96 時間にと殺した。腎臓を採取し、HPLC-サーモスプレイ型質量分析計(LC/MS)を用いてスペクチノマイシン濃度を測定した。検出限界は 0.02  $\mu\text{g/g}$  であった。表 6 に、4 時点において測定されたスペクチノマイシン残留物濃度を示した。

表 6. スペクチノマイシン(10 mg/kg 体重)の 7 日間 i.m.投与後の豚腎臓組織中スペクチノマイシン残留物。残留物の数値は、それぞれ豚 1 頭の値。

投与後時間	スペクチノマイシン残留物 ( $\mu\text{g/g}$ )
12	10.9
12	15.1
24	7.1
24	6.8
48	4.4
48	2.4
96	1.8
96	0.8

これと同じ LC/MS 法を用いて、スペクチノマイシンの混餌(44  $\mu\text{g/g}$ 。但し、リンコマイシン-スペクチノマイシンとし

て 88 µg/g 含有の混合飼料)により経口投与した豚(5 頭)の腎臓試料を分析した。残留物は、<0.02~0.07 µg/g であった(Cazers et al., 1991)。

#### 牛 (原文 p. 71)

「薬物動態」のセクションで述べた i.m. 頻回投与試験では、投与後 0 日(8 時間)、7 日、14 日及び 21 日に子牛の組織を採取した。組織中スペクチノマイシンを HPLC のポストカラム誘導体化法(LOD = 0.1 µg/g)で測定した。表 7 に、各組織中のスペクチノマイシン(µg/g)を示す。最も高い残留物濃度は、投与後 0 日に腎臓中で確認された。残留物は、投与後 7 日の筋肉及び脂肪では検出不能であった。腎臓中残留物は、その後減少し、投与後 21 日には<0.1 µg/g となった。投与後 21 日の投与部位で陽性を示したのは、1 つの試料だけで、0.2 µg/g であった(Jaglan et al., 1993 草稿)。

表 7. スペクチノマイシン(10 mg/kg 体重)の i.m. 投与を種々の投与間隔で 6 回行った牛におけるスペクチノマイシンの組織中平均残留物(µg/g)

休薬期間(日数)	腎臓	脂肪	肝臓	筋肉	投与部位
0	15.5	0.5	3.3	0.3	5.6
7	1.4	<0.1	0.6	<0.1	0.9
14	0.3	<0.1	0.3	<0.1	0.2
21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2

牛(非反芻子牛 17 頭)にスペクチノマイシン(10 mg/kg 体重。但し、リンコマイシン・スペクチノマイシンとして 15 mg/kg 体重)を i.m. で 6 回投与し、組織中残留物を検出限界が 1 µg/g の微生物学的方法で測定した。子牛は投与後 1 日、7 日、14 日、21 日及び 28 日にと殺した。残留物濃度が最も高く、また長く残留したのは腎臓中であつた。投与後 14 日までには、腎臓中スペクチノマイシンは<0.1 µg/g となった(Barbiers and Smith, 1981)。

#### 乳汁 (原文 p. 71)

乳牛(6 頭)を用いたスペクチノマイシン(20 mg/kg 体重)の 1 日 2 回、連続 3 日間 i.m. 投与試験が実施された。乳汁試料は、投与直前から初回投与後 8 日まで、1 日 2 回採取した。スペクチノマイシン残留物は、定量限界が 0.2 µg/mL の HPLC 法で測定した。乳汁中のスペクチノマイシン濃度を表 8 に示した。乳汁中のスペクチノマイシンの平均濃度は、最終投与後 5 回目の搾乳(6 日、朝の搾乳)までに 0.2 µg/mL 未満となった。最終投与後 7 回目の搾乳(7 日、朝の搾乳)では、残留物は検出されなかった(Guyonnet, 1991a)。

表 8. スペクチノマイシン(20 mg/kg 体重)を1日2回、連続3日間 i.m.投与後の乳汁中のスペクチノマイシンの平均濃度(μg/mL)

乳汁採取日	朝搾乳した乳汁中スペクチノマイシン濃度	夕方搾乳した乳汁中スペクチノマイシン濃度
0	検出されず	検出されず
1	採取されず	1.26 ± 0.288
2	2.14 ± 0.894	2.82 ± 0.897
3	3.03 ± 0.745	2.62 ± 0.820
4	2.8 ± 0.581	1.67 ± 0.411
5	0.48 ± 0.376	0.34 ± 0.168
6	<0.2*	<0.2*
7	検出されず	検出されず
8	検出されず	検出されず

\* 2頭の牛から採取した乳汁のみで残留物が検出された。

泌乳期の雌牛(12頭)を用いたスペクチノマイシン(20 mg/kg 体重/日)の4日間 i.m.投与及び i.v.投与試験が実施された。この試験では、乳汁中残留物は実用上の検出限界が 0.7 μg/mL の微生物学的方法を用いて測定した。投与後0～120時間の乳汁試料について、スペクチノマイシンを分析した。スペクチノマイシン残留物は、各投与後24時間までに検出限界よりも低くなった(Roberts et al., 1985)。

### 鶏 (原文 p. 72)

鶏(ブロイラー)を用いたスペクチノマイシンの飲水投与(飲水1ガロンあたり2g)試験が実施された。鶏を投与後6時間、12時間、18時間、24時間及び48時間に6羽ずつと殺し、各組織を採取し、検出限界が1 μg/gの微生物学的方法で測定した。腎臓試料については、2羽の鶏からプールしたものをを用いた。残留物濃度が最も高く、長く残留したのは腎臓であった。投与後48時間で3試料のうち1試料がLODを超えていた(Barbiesら、1968b)。

### 鶏卵 (原文 p. 72)

産卵鶏(15羽)を用いたリンコマイシン-スペクチノマイシンの混餌(飼料中にスペクチノマイシンとして110、165、220 μg/g)又は飲水(飲水中にリンコマイシン-スペクチノマイシン500 μg/g)による7日間投与試験が実施された。この試験では、検出限界が2 μg/gの微生物学的方法を用い、鶏卵中の残留物を測定した。投与後8日、9日及び10日に採取した鶏卵から抗菌活性は確認できなかった(Keppens and DeSutter, 1992)。

## 組織中残留物の分析方法（原文 p. 73）

### 微生物学的分析（原文 p. 73）

血漿、尿、乳汁及び組織中のスペクチノマイシン濃度の測定には、微生物学的なシリンダープレート法がある。微生物学的分析法の短所は、検出限界が約 1 µg/g と高いことである。

### クロマトグラフィー分析（原文 p. 73）

現在では、動物の組織及び体液中のスペクチノマイシンの測定法としては HPLC が選択される。すなわち、開発された HPLC 法は、低濃度のスペクチノマイシンを検出することが可能なので（検出限界は約 0.1 µg/g）、微生物学的分析法よりも優れている。

製剤中のスペクチノマイシンを定量するための HPLC 方法の開発は 1979 年に始まった。スペクチノマイシン分子には紫外線吸収性の置換基がないことから、分光光度法によって検出するには、その前にスペクチノマイシンを誘導体化することが必要であることが判明した。

2 つの方法が、体液及び組織中のスペクチノマイシンの定量法を開発するための出発点となった。Myers と Rindler (1979) は逆相イオン対クロマトグラフィーを用い、カラムからの溶出物を酸化し、*o*-フタルアデヒドで誘導体化して蛍光検出をした。Tsuji と Jenkins (1985) は、プレカラムで塩化 2-ナフタレンスルホニルにより誘導体化して順相 HPLC を行い、UV 検出した。

Wood ら (1988) は、血漿中スペクチノマイシンの分析法として、ポストカラム誘導体化して蛍光検出する方法を開発した。Hamlow ら (1990) は、この方法を修正し、バリデートして豚血漿中のスペクチノマイシンを定量した。回収率は、平均で 97% であった。直線性は、0.01~10 µg/g の定量範囲で認められた。CV 変動係数は、0.01 µg/g で 4.4%、10 µg/g で 1% であった。検出限界は 0.009 µg/g、定量限界は 0.030 µg/g である。

Cazers ら (1990) は、豚腎臓中のスペクチノマイシンの測定法として HPLC/サーモスプレイ・MS 法を開発した。MS の反応を検証するために外部標準としてスペクチノマイシンをループ注入した。この分析法では、試料を酸で抽出した後、弱カチオン交換カラムでクリーンアップする。この方法では 0.05 µg/g~4 µg/g の定量範囲で直線性が認められた。この定量範囲における回収率は平均でおよそ 80% である。検出限界は 0.01 µg/g、定量限界は 0.10 µg/g である。

Haagsma (1991a, b) は、豚、牛及び鶏の組織中（筋肉、腎臓、肝臓及び脂肪）のスペクチノマイシンの定量法として定量限界が 0.1 µg/g の HPLC 法を開発した。この方法では、ポストカラムでの次亜塩素酸ナトリウムによる酸化、次いでポストカラムで蛍光検出するために誘導体化をするが、本法は Myers と Rindler (1979) による方法の手順にはほぼ同じである。検量線は、0.5 µg/g~50 µg/g の範囲で直線性がある。子牛の腎臓を用いた添加回収実験では、0.1~1 µg/g の範囲で、回収率は 79.04 ± 6.61% であり、CV は 8.36% であった。本法は、さ

らに鶏卵(全卵、卵黄及び卵白)中のスペクチノマイシンの定量用としても開発され、直線性は 0.25 µg/g~100 µg/g の範囲で認められ、全卵への 0.1~10 µg/g の添加回収実験での回収率は 84.60 ± 3.18%であった。

Guyonnet (1991b)は、組織、鶏卵及び乳汁中のスペクチノマイシンの定量法として HPLC 法を開発した。本法では、プレカラムでクロロギ酸 9-フルオレニルメチルにより誘導体化して蛍光検出する。本法の有効性については、豚、家禽類及び牛の組織、鶏卵及び牛乳を試料として検証した。定量限界値は 0.2 µg/g 又は 0.2 µg/mL であり、検出限界値は肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、鶏卵及び乳汁中で 0.1 µg/g であった。定量限界における回収率は、子牛の腎臓で 102%、豚の腎臓で 72%、鶏の筋肉で 79.5%、鶏卵で 42%、牛乳で 72.5%であった。

## 評価 (原文 p. 74)

スペクチノマイシンは、経口投与では吸収されにくく、生物学的利用能率は約 10%である。これとは対照的に筋肉内投与では、スペクチノマイシンは良く吸収される。吸収されたものの分布容量は低く、未変化で生物学的活性のあるスペクチノマイシンのまま主に尿中に排泄される。スペクチノマイシンが腎臓から排泄されること、また代謝を受けるとしてもその割合はごくわずかであることは、その高い水溶性に関係している。したがって、血漿や組織からの排泄は比較的速やかで、反復投与しても薬物が蓄積されることはない。同様の理由で、全身性疾患の治療では頻回投与を行う必要がある。

動物の種にかかわらず、可食組織からの消失は比較的速やかであることが示された。豚、家禽類及び牛を用いてそれらにおける治療用量濃度で実施された残留消失試験では、マーカー残留物であるスペクチノマイシンの残留物が食用組織中に提案された MRL を超える濃度で存在した期間は 10 日間を超えることはなかった。最も高い残留物濃度は腎臓でみられ、次に肝臓であり、脂肪及び筋肉中ではさらに低かった。乳汁中ではスペクチノマイシン濃度は高くないので、短い休薬期間(約 4 回の搾乳)でよい。スペクチノマイシンの組織からの消失半減期は 0.7~6 日の範囲であり、家禽類の腎臓で最も短かった。いずれの種においても残留物は腎臓で最も濃度が高かったことから、と殺した動物における残留物モニタリングでは腎臓を標的組織とする必要がある。

提案された MRL でのスペクチノマイシンの分析法が利用可能である。微生物学的分析法により、標的組織(腎臓)中に存在する MRL のマーカー残留物(スペクチノマイシン)を測定することができる。クロマトグラフィーによる分析法は種々あり、いずれの組織中のスペクチノマイシンも、また乳汁中のスペクチノマイシンも測定することが可能である。

委員会によって評価した残留消失試験の多くが中間報告又はパイロット試験であったことから、委員会では、スペクチノマイシンについては最終報告書が提出されるまでの暫定的な MRL を勧告した。さらに、可食組織中残留物の微生物学的な有効成分が主にスペクチノマイシンであることを確認する追加的な代謝試験が実施中であることを委員会では把握している。家禽類に関する残留消失データが不足していることを考えると、これらの試験は特に重要である。

## 最大残留基準値 (原文 p.74)

委員会によって設定された親薬物の ADI が 0~40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重であることから、親薬物の一日摂取許容量は 2400  $\mu\text{g}$  である。

委員会では、豚、牛及び鶏における MRL の暫定値を以下とおりとす:腎臓中で 5000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、肝臓中で 2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、筋肉中で 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、脂肪中で 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。なお、牛乳では、MRL の暫定値は 200  $\mu\text{g}/\text{L}$  とする。

これらの MRL 暫定値を用い、筋肉を 300 g、肝臓を 100 g、腎臓を 50 g、脂肪を 50 g 及び乳汁を 1.5 L を一日摂取量とすると、スペクチノマイシンの理論的<sub>最大</sub>一日摂取量は 865  $\mu\text{g}/\text{day}$  とする。

スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1994）

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
該当する試験なし			
その他			
			ADI = 0～40 µg/kg MRL 暫定値： 5000 µg/kg (腎臓)、2000 µg/kg (肝臓)、 300 µg/kg (筋肉)、500 µg/kg (脂肪)、 200 µg/L (牛乳) TMDI = 865 µg/day

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	acceptable daily intake	一日許容摂取量
AUC	area under the curve	曲線下面積
CV	coefficient of variance	変動係数
CVM	Center for Veterinary Medicine	動物用薬品センター(主要国行政機構 ハンドブック、ジャパントイズ編、総務 庁行政管理局監修、1980より)
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品庁
i.m.	intramuscular	筋肉内
i.v.	intravenous	静脈内
LC/MS	(High Performance) Liquid Chromatography- Thermospray (Ionization)-Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・サーモス プレイイオン化質量分析法
LOD	limit of detection	検出限界
LOQ	limit of quantitation	定量限界
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーション計測
MRL	maximum residue limit	最大残留基準値

## スペクチノマイシン評価書和訳と情報整理

**JECFA 1998**

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-11-spectinomycin.pdf>

FNP 41/11-JECFA 50/119, 1998



## スペクチノマイシン評価書和訳と情報整理 JECFA (1998) 目次

緒論 (原文 p. 119) .....	61
薬物動態データ (原文 p. 120) .....	62
牛 (原文 p. 120) .....	62
豚 (原文 p. 121) .....	64
羊 (原文 p. 121) .....	64
残留物データ (原文 p. 122) .....	65
牛 (原文 p. 122) .....	65
牛乳 (原文 p. 123) .....	68
豚 (原文 p. 124) .....	69
鶏 (原文 ) .....	70
鶏卵 (原文 p. 125) .....	71
羊 (原文 p. 126) .....	71
組織中及び乳汁中残留物の分析法 (原文 p. 126) .....	72
評価 (原文 p. 127) .....	74
薬物動態試験 (原文 p. 127) .....	74
残留消失試験 (原文 p. 128) .....	75
分析方法 (原文 p. 129) .....	77
最大残留基準値 (原文 p. 130) .....	78
スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要 (評価書: JECFA 1998) .....	79
略称 .....	80

## 原文 目次

原文ページ

緒論 .....	119
薬物動態データ .....	12062
牛 .....	120
豚 .....	121
羊 .....	121
残留物データ .....	122
牛 .....	122
牛乳 .....	123
豚 .....	124
鶏 .....	124
鶏卵 .....	125
羊 .....	126
組織中及び乳汁中残留物の分析法 .....	126
評価 .....	127
薬物動態試験 .....	127
残留消失試験 .....	128
分析方法 .....	129
最大残留基準値 .....	78

## スペクチノマイシン(SPECTINOMYCIN)

初回草稿

Richard L. Ellis、博士

米国農務省食品安全検査局

米国ワシントン D.C.

Robert C. Livingston、博士

食品医療品庁動物用薬品センター (Center for Veterinary Medicine, FDA)

米国メリーランド州ロックビル (Rockville, MD, USA)

第 42 回委員会によって作成されたスペクチノマイシン残留物に関するモノグラフの補遺

なお、このモノグラフは次の文書として公開されている: FAO Food and Nutrition Paper 41/6 Rome, 1994

### 緒論 (原文 p. 119)

スペクチノマイシンはアミノシクリトール系の抗生物質である。獣医学の領域では、呼吸器や腸管の細菌感染症の治療に用いられる。細胞内の 30S リボソーム・サブユニットにおけるタンパク質合成を阻害する活性に基づいて広い抗菌スペクトルを示すスペクチノマイシンは、牛、豚、羊及び家禽類に注射剤として用いるか、水溶液又は混餌で経口で用いる。

スペクチノマイシンについては 1994 年の第 42 回委員会において評価を行い、微生物学的エンドポイントに基づいて包括的な ADI が設定した (0~40 µg/kg)。牛、豚及び鶏の腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪並びに牛乳における MRL は親薬物量で暫定値として示した。MRL を暫定値として示したのは、残留消失データの多くが中間報告であったり、パイロット試験によるものであったりしたためである。委員会では、当時、可食組織における残留物の微生物学的に有効な主要成分がスペクチノマイシンであることを確認するための代謝試験が追加的に実施されていることを把握していたことから、これらの試験結果を 1996 年までに評価できるようにするよう勧告した。

スポンサーは、以下に示す新たな試験の結果を検討資料として委員会に提出した。

- a) 第 42 回委員会で検討された種々の動物種における試験
- b) 動物種のリストに羊を追加することを支持する試験
- c) 鶏卵における MRL の提言
- d) 筋肉及び脂肪中 MRL 値を調整することを提案する試験

これらの新たな試験から、(1)牛、豚及び羊における薬物動態に関するデータ；(2)牛、豚、鶏及び羊における残留物データ；(3)微生物学的阻害作用に基づく方法と化学的な方法との比較を含めて分析法のバリデーションに関する情報が得られる。

これらの新たな試験から、以下の情報が得られる：

- a) IM 投与及び SC 投与後の吸収は速やかであること、またこれら投与方法による生物学的利用能は高いことを示すデータ。
- b) 腎臓組織には休薬開始後長期間にわたって親薬物残留物の濃度が最も高く認められること、一方、肝臓ではジヒドロスペクチノマイシンが主残留物であり、腎臓中の親薬物と同じくらい長い期間残留することを示すデータ。
- c) 8つの代謝物の同定に関するデータ。これらのデータは、腎臓中の主要残留物はスペクチノマイシンであり、肝臓中の主要残留物はジヒドロスペクチノマイシンであることを示している。
- d) 可食組織中の代謝物濃度のデータ。これらのデータは、鶏の皮膚及びその下の脂肪を除いては筋肉と脂肪には代謝物濃度は非常に低いことを示している。

これらの新たな試験からは、さらに残留物に関する追加的なデータも得られ、それらのデータから以下のことが確認される：

- a) 腎臓が標的組織であり、親薬物であるスペクチノマイシンが残留マーカーであること。
- b) 肝臓を除き、腎臓とその他の可食組織における微生物学的活性のほとんどすべては親薬物によるものであること。肝臓中の微生物学的活性の大半は、ジヒドロスペクチノマイシンによるものであること。
- c) その他の組織中には、微生物学的に活性な残留物量は非常に低いこと。

牛におけるデータが最も包括的だが、他の種においても牛と比較できるデータがある場合には、そのプロフィールは牛で確認したプロフィールと同じであった。あるスポンサーは、この古い化合物に関しては、あらゆる動物種におけるデータを得るような種特異性に焦点を当てた現代的な試験を実施してこなかったことを認めており、既存のデータベースで十分との考えを示唆している。また、そのスポンサーは、羊や豚などの他の動物種の腎臓における親薬物の微生物学的活性について、たとえば標的組織としての腎臓に関して得られているデータを用いて直接比較してはいないことを認めている。しかし、豚における放射能標識スペクチノマイシンの経口投与試験で得られたデータは、牛における吸収の特徴、排泄パターン及び残留物の組織分布と極めて類似している。豚を用いた試験における残留物の分析では、投与後のいずれの時点においてもスペクチノマイシン残留物の濃度は腎臓中で最も高く、肝臓中ではジヒドロスペクチノマイシン残留物の濃度が最も高い。以下に詳細を述べる。

## **薬物動態データ（原文 p. 120）**

### **牛（原文 p. 120）**

牛(Friesian 種、雄 6 匹、7 週齢)を用いたスペクチノマイシン(10 mg/kg 体重)の IM、IV 及び SC での単回

投与による薬物動態試験が新たに実施された(Caputo, et al., 1995)。この試験では、それぞれの牛に対して 7 日間のウォッシュアウト期間をはさんで各投与経路による単回投与を行った。その結果を表 1 に示す。牛においては、IM 投与及び SC 投与後スペクチノマイシンは速やかに吸収され、消失半減期は比較的短かった。また、IM 投与及び SC 投与では完全に生物学的に利用可能であった。

表 1. 単回 IV、IM 又は SC 投与による牛における<sup>3</sup>H-スペクチノマイシン(10 mg/kg 体重)の薬物動態データ

\*原文では in calves.と記載されているが、ピリオドは省いて訳した。

薬物動態パラメータ	静脈内投与	筋肉内投与	皮下投与
C <sub>max</sub> (µg/mL)		27	19.9
t <sub>max</sub> (時間)		0.61	1.06
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	65.1	76.7	77.3
T <sub>1/2</sub> (終末) (時間)	1.76	1.52	1.83
T (時間)	2.26	2.69	3.04
F (%) (生物学的利用能)		118	120

牛(16頭)を用いた<sup>3</sup>H-スペクチノマイシン(遊離塩基の量として 15 mg/kg 体重。この用量はスペクチノマイシンの使用にあたって推奨されている用量のうちの最高用量)の 1 日 1 回、5 日間反復投与による体内動態試験が実施された(Hornish et al., 1996a, 1996b)。この試験の結果を用いて、尿、血液、組織及び糞における残留物のデータを表 2 にまとめた。データにはわずかな性差が認められたが、これは試料の採取方法によるものであった。投与量のうち排泄されたものの 90%を超える量が最終投与後 24 時間以内に排泄された。総残留物の血漿中薬物動態における消失終末相半減期は、約 8 日間であった。トリチウム水は、投与量の 4%未満しか占めていなかった。表 3 から明らかなように、組織中、主として肝臓と腎臓中には相当量の残留物が認められたが、筋肉と脂肪中の総残留物量は少なかった(後の方の休薬時間における総残留物量のほとんどはトリチウム水であった)(Hornishら、1996b)。結果は、残留物の平均濃度(n = 4 匹/群)を mg/kg 単位で示したものである。これらのデータは、トリチウム水について補正したものである。

表 2. 5 日間皮下投与後の牛における<sup>3</sup>H-スペクチノマイシンの物質収支の要約(回収率%)

休薬期間(日数)	尿	糞	組織	合計
1	69.35	7.67	3.30	80.31
5	84.48	5.32	1.42	91.23
10	77.07	6.26	0.89	84.21
15	77.17	8.35	0.71	86.22

尿中代謝物におけるスペクチノマイシン関連残留物の HPLC プロフィールの分析には、投与 1~5 日(投与期間中)の尿試料が用いられた。HPLC/APCI(大気圧化学イオン化)質量分析法を用いて 8 つの代謝物を同定

した。親薬物は投与期間中の尿中残留物の約 62～64%を占め、その他の全ての代謝物を合計しても 9%に満たなかった。腎臓中に認められた主要残留物はスペクチノマイシンのみであり、肝臓中の主代謝物はジヒドロスペクチノマイシンであった。16 例の牛全例における実際の腎臓中スペクチノマイシン量は、総残留物の 6.6～15.3%の範囲であり、肝臓中では最高でも総残留物の 4.2%未満であった。なお、筋肉及び脂肪における残留物濃度は非常に低いため、代謝物について意味のあるプロファイリングや同定を行うことができなかった。ADI は微生物学的エンドポイントに基づいていることから、微生物学的活性当量を求めること以外に、代謝物を同定することはあまり重要でない。

表 3. 連続 5 日間皮下投与後の牛における <sup>3</sup>H-スペクチノマイシンの総残留物濃度の要約 (mg/kg)

休薬期間 (日数)	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
1	32.4	59.6	1.03	1.27
5	18.8	14.2	0.36	1.06
10	7.54	4.50	0.36	0.83
15	4.54	2.66	0.29	0.77

#### 豚 (原文 p. 121)

豚を用いたスペクチノマイシン硫酸及びスペクチノマイシン塩酸 (遊離塩基当量として 15 mg/kg 体重) の単回 IM 投与試験が新たに実施された (Cameron et al., 1997a)。この試験では、スペクチノマイシンの硫酸塩と塩酸塩の血漿中薬物動態と生物学的利用能を比較した。この試験では、12 匹の豚を用い、硫酸塩の投与と塩酸塩の投与の間には 2 週間のウォッシュアウト期間を設けた。血液試料は、それぞれの投与後 0.25 時間、0.5 時間、0.75 時間、1.0 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間の各時点で採取した。その結果を表 4 に示したので、表 1 のデータと比較すべきである。得られたデータは、牛における薬物動態と類似したものであった。

表 4. IM 投与による豚におけるスペクチノマイシン (遊離塩基当量として 15 mg/kg 体重) の薬物動態データ

薬物動態パラメータ	塩酸塩	硫酸塩
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	88.7	107.6
C <sub>max</sub> (µg/mL)	43.1	47.7
T <sub>max</sub> (時間)	0.40	0.45

#### 羊 (原文 p. 121)

羊を用いた薬物動態試験が実施された (Craigmill et al., 1995a)。この試験は、牛を用いた試験と同様な試験計画が用いられ、羊 (10 頭) にスペクチノマイシン (15 mg/kg。但し、リンコマイシン 5 mg + スペクチノマイシン 10 mg /kg 体重) を単回 IV 投与並びに単回及び頻回 IM 投与した。2 回の投与の間には 3 週間のウォッシュ

アウト期間をおいた。血液試料を投与前、投与後 0.25 時間、0.5 時間、0.75 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間の各時点で採取した。その結果は表 5 に示したが、データは平均値 (n=5 匹/群) である。

IV 投与後の時間とスペクチノマイシン濃度との関係は、IM 投与後のデータも同様であったが、1 コンパートメント・オープン・モデルに一致した(一次速度論)。スペクチノマイシンは IM 投与では完全に生物学的に利用可能であった。羊におけるデータもまた、表 1 に示した牛におけるデータと類似していた。スペクチノマイシン(15 mg)の連続 3 日間の頻回投与した場合、1 日目の投与から 3 日目の投与まで、 $C_{max}$  及び AUC の値、また蓄積比にも有意差は認められなかった。 $C_{max}$  及び  $C_{min}$  から算出した蓄積比からは、頻回投与による蓄積は認められなかった。

表 5. リンコースペクチン(Linco-Spectin®)の単回 IV 又は IM 投与による羊におけるスペクチノマイシンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	静脈内投与	筋肉内投与
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		23.1
$t_{max}$	—	0.78
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	71.2	72.7
$t_{1/2}$ (時間)	1.34	1.62
MRT (時間)	2.1	2.6
F (%) (生物学的利用能)	—	104

#### 残留物データ (原文 p. 122)

#### 牛 (原文 p. 122)

放射能標識及び非標識のスペクチノマイシンを用いて、残留消失を検討した。このうち放射能標識体を用いた試験は、牛における薬物動態データを得た試験と同じ試験である(Hornish et al., 1996a, 1996b)。そのため、ここでは試験の詳細について繰り返して記述することはしないが、この試験では 16 頭の牛が用いられたことは述べておく。スペクチノマイシンの総残留物量と親薬物量については、HPLC 法によって報告された親薬物としての残留物量を基に特定した。結果は表 6 にまとめた。結果は平均値 (n = 4) であり、濃度は mg/kg 単位で示した。

表 6. 連続 5 日間皮下 (15 mg/kg 体重) 投与後の牛における腎臓及び肝臓中スペクチノマイシン総残留物量 (親薬物量)

休薬期間 (日数)	腎臓	肝臓	筋肉	脂肪
1	59.6 (9.12)	32.4 (1.36)	1.03	1.27
5	14.2 (1.74)	18.8 (0.58)	0.36	1.06
10	4.50 (0.42)	7.54 (0.20)	0.36	0.83
15	2.66 (0.20)	4.54 (0.14)	0.29	0.77

腎臓及び肝臓中のスペクチノマイシン残留物の平均濃度の回帰直線式は以下のとおり。

- 腎臓:  $y = -0.5774x + 7.3451$   $r = -0.8310$   $y =$  濃度 (mg/kg)、 $x =$  日数
- 肝臓:  $y = -0.0841x + 1.2215$   $r = -0.9096$

非標識のスペクチノマイシンを用いた残留消失試験は 2 つ報告されている。そのうち 1 つの試験は、肉牛 24 頭を用いて実施された。この試験では、一群 6 頭の牛に非標識スペクチノマイシン (15 mg/kg 体重) を 1 日 1 回、連続 5 日間皮下投与した (Hornish et al., 1996d)。残留物量は表 7 にまとめたが、平均濃度を mg/kg 単位で示した。投与法は、スポンサーが牛における治療用量として推奨する最高用量を用いたものである。残留物は、スポンサーが提案した HPLC 法によって定量した。脂肪には、投与後のいずれの時点でも検出可能な濃度の親薬物は認められなかった (LOQ = 0.10 mg/kg)。肝臓中残留物は減少し、投与 15 日までには LOQ を下回った。

表 7. 連続 5 日間皮下 (15 mg/kg 体重) 投与後の牛における組織中スペクチノマイシン親薬物残留物量

休薬期間 (日数)	腎臓	肝臓	筋肉	投与部位	脂肪
5	3.97	0.28	0.23	0.38	<0.10
10	0.95	0.08	0.15	0.14	<0.10
15	0.27	<0.04	0.13	0.20	分析せず
20	0.16	<0.04	0.13	0.20	分析せず

スペクチノマイシン残留物の平均濃度の回帰直線式は以下のとおり。

- 腎臓:  $y = -0.2818x + 5.025$   $r = -0.8604$
- 筋肉:  $y = -0.0064x + 0.24$   $r = -0.8677$

ADI が微生物学的なエンドポイントに基づいているため、報告された試験は、スポンサーによる微生物阻害分析法で腎臓中及び肝臓中残留物を分析した結果と、親薬物 (HPLC 法による) 及び総残留物に対する関係について評価したものであった (Hornish et al., 1996c)。用いた組織試料は先の薬物動態試験で用いられたものであった。微生物阻害分析法は、円筒平板法によって測定するものであるが、親薬物に対してもその代謝物に対して感度はあまり良くなかった。微生物阻害分析法は飼料分析に用いられる方法を改変したもので、大腸

菌 #UC527 を用いるものである。この分析法の LOQ は約 4 mg/kg であった。この LOQ のため、この分析法で分析できたのは、投与 1 日の腎臓試料並びに投与 1 日と 5 日の肝臓試料だけであった。スポンサーによって推奨されたスペクチノマイシン残留物の化学的な分析法は HPLC 法であった。微生物学的活性を示す残留物と親薬物の残留量の比は、腎臓中では 0.986 であったが、肝臓中では投与 1 日には 5.61、投与 5 日には 3.99 であった。この結果は、腎臓組織中残留物の分析に HPLC 法を用いることを支持するものである。肝臓で検出された主要残留物はジヒドロスペクチノマイシンのみであることから、この代謝物の微生物学的活性は親薬物の活性の 10%にも満たないにもかかわらず、肝臓中で認められるほとんど全ての活性は、この代謝物によるものである (Salmon et al., 1994)。従って、これらの結果から、肝臓残留物はスペクチノマイシン当量として示したことは妥当といえる。

上述の試験ではほぼ 2 年間を経過した組織を用いたため、新鮮な残留物を分析するための牛における反復試験が実施された (Hornish et al., 1997a)。この試験では、投与群には 20 頭、対照群には 2 頭の牛を割り当てた。5 つの時間枠 (1 日間、2 日間、3 日間、5 日間、10 日間) で分析した残留物の結果から腎臓中の残留物について微生物阻害法による定量値 (MIC) と HPLC 法による定量値 (HPLC) の比 (MIC/HPLC) \* を求めると 0.89~0.97 であったことから、残留物分析における HPLC による定量法の妥当性が示された。肝臓組織中の残留物については、1 日以降は微生物阻害分析の LOQ を下回ったため、1 つの定量値のみしか得られなかった。肝臓における投与 1 日の残留物の MIC/HPLC 比\* は 3.62 で、先の試験結果と一致していた。結果は表 8 にまとめた。表 8 で示した比は、各個体における比の平均値である (Hornish et al., 1997a, 1997b)。

\*表 8 の略号を使うことで、分かりやすくした

表 8. 5 日間 SC (15 mg/kg) 投与後の牛における組織中残留物についての HPLC 及び微生物学的定量法による分析値の比較

休薬期間 (日数)	腎臓			肝臓		
	HPLC (mg/kg)	Micro CP* (mg/kg)	MIC/HPLC 比	HPLC (mg/kg)	Micro CP (mg/kg)	MIC/HPLC 比
1	17.90	17.1	0.95	1.18	3.7	3.62
2	9.42	8.7	0.91	0.67	<0.2	n/a
3	6.75	6.1	0.89	0.54	<0.2	n/a
5	4.34	4.2 <sup>a</sup>	0.97	0.55	<0.2	n/a
10	1.09	<LOQ	n/a	0.16	<0.2	n/a

\* Microbial inhibition cylinder plate assay の略と解した

a. 1 つの試料が LOQ (4 mg/kg) 未満であったことから、4 つの試料の平均値を算出するにあたってはこの試料の値を LOQ の 1/2 とした。Hornish, 1997a の 38 ページを参照のこと。

筋肉中の残留物量は微生物阻害分析法の感度を下回ったため、スポンサーが考案した \*HPLC 法を用いて残留物を測定した。上述の 5 つの休薬期間後の筋肉の組織中残留物の平均濃度は、それぞれ 0.42 mg/kg、

0.38 mg/kg、0.34 mg/kg、0.26 mg/kg 及び 0.12 mg/kg であった。

\* 原文では sponsors となっているが、sponsor's のタイプミスと思われる

非標識スペクチノマイシンを用いた残留消失試験の 2 つ目の試験は、20 頭の子牛(平均体重 123 ± 7.1 kg)を用いて実施された。子牛(n=4/群)に対してスペクチノマイシン(30 mg/kg 体重)を 5 日間投与(スペクチノマイシンの二塩酸塩の製剤であるスペクタム(Spectam® G.A.)を用いてスペクチノマイシンの遊離塩基として 10% 注射液を調製して投与)した。投与後 1 日、3 日、7 日、10 日、14 日にと殺した。結果は、表 9 にまとめた(Guyonnet et al., 1995a)。脂肪中の残留物は、いずれの休薬期間でも定量限界(0.25 mg/kg)未満であった。組織中残留物の LOQ は、肝臓及び腎臓においては 0.5 mg/kg、筋肉においては 0.15 mg/kg であった。

表 9. 5 日間(30 mg/kg 体重)投与後の牛における組織中スペクチノマイシン残留物(mg/kg)

休薬期間(日数)	腎臓	肝臓	筋肉	筋肉投与部位
1	105.94	6.41	1.15	19.17
3	43.05	4.65	0.67	16.76
7	9.55	1.55	0.36	4.15
10	4.18	1.37	0.25	4.33
14	2.75	0.90	0.20	1.31

#### 牛乳 (原文 p. 123)

牛乳に関しては新規試験が 1 件報告された(Guyonnet et al., 1995b)。牛(Holstein 種、体重:638 ± 61 kg、年齢:2~8 歳、乳汁生産量:30~35 リットルのものが 4 頭、17~22 リットルのものが 4 頭)にスペクタム(Spectam® G.A.)\*(10 mg/kg で 1 日 3 回、従って 1 日あたり 30 mg/kg 体重\*)を 5 日間投与した。投与は頸部の筋肉内に行った。牛乳中の残留物の定量限界は 0.10 mg/L と報告された。48 時間以降に搾乳された牛乳中の残留物は LOQ 未満であった。残留物量(mg/L、n = 8)のデータは表 10 にまとめた。48 時間に搾乳した牛乳中の残留物データは、牛 4 頭からの牛乳の分析値である。

\*この記述では、「30mg/kg」は Spectam としての用量ということになる。しかし、表 9 の前のパラグラフにあるように、Spectam のスペクチノマイシンは二塩酸塩で、遊離の塩基ではない。この「30mg/kg」は「遊離のスペクチノマイシン」として用量と思われるが、原文のまま訳した。

表 10. 連続 5 日間 IM(30 mg/kg 体重)投与後の乳牛の乳汁中残留物量(mg/L)

搾乳時間(時間)	平均値	最低/最高
12	1.59	0.89 ~ 2.11
24	0.45	0.21 ~ 0.90
48	0.14	0.13 ~ 0.16

## 豚 (原文 p. 124)

スポンサーが報告した残留物試験は 3 つあり、1つはスペクチノマイシンの放射線標識体を用いた試験、あとの 2 つはスペクチノマイシンの非標識体を用いた試験である。放射線標識体を用いた試験では、豚(20 頭、体重: 31.2 ± 7.2 kg)にリンコマイシン(44 mg/kg)とスペクチノマイシン(44 mg/kg)を含有する薬用混合飼料(88 mg/kg)を連続 7 日間与えた(Jaglan et al., 1994)。この給餌法による一日あたり平均摂取量\*は 2.73 mg/kg 体重であった。薬用混合飼料の平均摂取量は、12.9 ± 1.7 kg/日であった。主な排泄経路は、糞(72.3%)と尿(7.2%)であった。組織中の <sup>3</sup>H-スペクチノマイシンの遊離塩基としての総残留物量(mg/kg、n = 4 頭/群)を表 11 にまとめた。残留物濃度は、トリチウム水による部分を補正してある。薬用混合飼料中のスペクチノマイシン総残留濃度は低く、この投与経路での低い生物学的利用能(約 10%)と一致する。

\*スペクチノマイシンの摂取量と思われるが、このパラグラフにある情報から、混合飼料の一日あたりの消費量×混合飼料中のスペクチノマイシン含量)÷動物の平均体重を計算すると 18.2mg/kg となり、2.73mg/kg とはならない。したがって、これが何の摂取(消費)量かは不明である。

表 11. 連続 7 日間薬用混合飼料投与後の豚における <sup>3</sup>H-スペクチノマイシン総残留物(mg/kg)

休薬期間(日数)	腎臓	肝臓	筋肉	脂肪
0 (8 時間)	0.64	0.21	0	0.16
1	0.46	0.14	0	0.14
3	0.24	0.10	0	0.17
7	0.06	0.06	0	0.17
10	0.02	0.02	0	0.14

非標識スペクチノマイシンを用いた試験では、豚(12 頭)に非標識スペクチノマイシン(スペクチノマイシンを硫酸塩又は塩酸塩として 15 mg/kg 体重)を単回 IM 投与し、投与後の腎臓及び投与部位における残留物量を比較した(Cameron et al., 1997b)。スペクチノマイシン残留物は、スポンサーが考案した\*HPLC 法(LOQ = 0.1 mg/kg)を用いて投与後 1 日、2 日、5 日後に測定し、その平均濃度(n = 4 頭/群)を求めた。これらの結果を表 12 にまとめた。

\*原文では sponsors となっているが、sponsor's のタイプミスと思われる

表 12. 単回 IM(15 mg/kg 体重)投与後の豚におけるスペクチノマイシン残留物(mg/kg)<sup>a</sup>

休薬期間 (日数)	塩酸スペクチノマイシン		硫酸スペクチノマイシン	
	腎臓	投与部位	腎臓	投与部位
1	9.6	4.8	10.7	3.5
2	6.4	3.4	7.3	1.9
5	1.9	0.8	2.3	0.7

a. 投与部位においては、残留物は投与後 5 日までに消失し、<0.3 mg/kg となった。

もう1つの非標識スペクチノマイシンを用いた試験では、豚(子豚20頭、16日齢、 $4.82 \pm 1.13$  kg)に給水ポンプ装置を用いての5%スペクチノマイシンの経口投与液(二塩酸塩を用い、1 mLあたり50 mgのスペクチノマイシンの遊離塩基体を含むように調製したもの)を投与した(Guyonnet, 1996)。この方法による平均投与量は、5日間投与開始時付近では12時間毎に29.1 mg/kg体重、また投与終了時付近では12時間毎に25.0 mg/kg体重であった。スポンサーのHPLC法(腎臓及び肝臓ではLOQ = 0.5 mg/kg、脂肪/皮膚ではLOQ = 0.25 mg/kg、筋肉ではLOQ = 0.3 mg/kg)を用いて測定したスペクチノマイシン残留物の平均濃度を表13に示した。

\*

\*原文では Mean residues (mg/kg) are summarized in Table 13 using the sponsor's HPLC method と記載されているが、この英文は少し sloppy 過ぎるように思われる。Table 13 summarizes mean residues (mg/kg) determined by using the sponsor's HPLC method と書かれているものとして訳した。

表 13. 5日間経口(25~29 mg/kg 体重)投与後の子豚におけるスペクチノマイシン残留物(mg/kg)

休薬期間、日数	腎臓	肝臓	筋肉	皮膚/脂肪
1	18.15	2.15	0.64	0.69
3	7.64	1.03	<0.3	0.39
7	4.41	0.84	<0.3	<0.25
10	1.90	<0.5	<0.3	<0.25
14	<0.5	<0.5	<0.3	<0.25

## 鶏 (原文)

残留消失試験は2つ報告された。1つ目の試験では、鶏(ブロイラー84羽、7~8週齢、体重 = 1412~2057 g)にリンコースペクチン(Linco-Spectin®)可溶性粉末(体重1 kgあたりスペクチノマイシンが100 mg及びリンコマイシンが50 mg)を飲水に混ぜて与えた(Cameron et al., 1996、Nappier et al., 日付なし)。投与後0時間、6時間、12時間後、1日、2日、4日、8日の各時点で12羽/群ずつと殺した。各時点におけるデータは、2羽から得た試料を混合して分析した(従って、1時点あたりの試料数は6となった)。結果は、平均値(mg/kg)で報告された。著者らによると、肝臓試料中のスペクチノマイシンのHPLC分析(LOQ = 0.1 mg/kg)では干渉ピークが存在したことから、肝臓中残留物は当初のHPLC法を改変した方法を用いて測定した結果が報告された(Nappier et al., 日付なし)。結果は、表14にまとめた。

表 14. スペクチノマイシン(100 mg/kg 体重)及びリンコマイシン(50 mg/kg 体重)の 7 日間経口投与後の鶏 (ブロイラー)におけるスペクチノマイシン残留物(mg/kg)

休薬期間	腎臓	肝臓	筋肉	皮膚+皮下脂肪
0 時間	2.0	0.43	0.5	2.9
6 時間	4.2	0.38	0.3	1.7
12 時間	1.0	0.27	0.3	1.3
1 日	0.6	0.22	0.1	0.7
2 日	0.7	0.12	0.1	0.5
4 日	<0.1	<0.1	<0.1	0.2
8 日	<0.1	<0.1	<0.1	0.3

2 件目の試験では、鶏(ブロイラー36 羽、44 日齢、859~1255 g)にスペクチノマイシン(50 mg/kg 体重)を 5 日間投与した(Guyonnet et al., 1997)。50%スペクチノマイシンの経口粉末を飲水に混ぜて投与した。鶏は、投与後 1 日、4 日、7 日、11 日、14 日にと殺した。スポンサーの考案した定量法の LOQ は肝臓及び腎臓中では 0.5 mg/kg、筋肉中では 0.3 mg/kg、脂肪中では 0.25 mg/kg であることから、スペクチノマイシン残留物はいずれの試料においても、また投与後のいずれの時点においても定量されなかった。

これらの 2 つの試験における結果は、皮下投与した場合と比べると、可食組織における残留物の濃度は低いことを示し、これは他の食用動物種における経口投与と合致している。

#### 鶏卵 (原文 p. 125)

鶏卵についての新規データは報告されなかったが、第 42 回会議では 1 つの試験(Keppens and DeSutter, 1992)を参考にした。この試験では 4 種類の投与方法を用い、鶏に対して 7 日間の投与を行った。そのうち 3 つの投与方法では、スペクチノマイシン・リンコマイシンの 1:1 混合物を用い、440、330、及び 220 mg/kg で混餌投与とした。残りの一つの投与方法では、0.5 g/L(スペクチノマイシンを 0.333 g/L、リンコマイシンを 0.167 g/L 含む)の飲水投与とした。投与期間の終わりの 2 日間、又は休薬開始後の 3 日間に採取した鶏卵には、スペクチノマイシン残留物は検出されなかった。微生物学的方法の感度(定量限界)は、2 mg/L であった。

#### 羊 (原文 p. 126)

羊を用いた新規の試験は、2 つ報告された(Craigmill et al., 1995b)。1 つ目の試験では、羊(交雑種 20 頭、57~87.5 kg)にスペクチノマイシンをリンコマイシンとの併用で推奨用量の 15 mg/kg 体重(スペクチノマイシン 10 mg/kg + リンコマイシン 5 mg/kg)で 1 日 1 回、連続 3 日間 IM 投与した。投与後 8 時間、7 日、14 日、21 日の各時点でそれぞれ 5 頭を一群としてと殺した。結果は平均値(mg/kg)として表 15 にまとめた。HPLC 法による定量限界は 0.04 mg/kg であった。

表 15. 頻回 IM 投与(15 mg/kg 体重(スペクチノマイシン 10 mg/kg + リンコマイシン 5 mg/kg))後の羊における組織中スペクチノマイシン残留物(mg/kg)

休薬期間	腎臓	肝臓	筋肉	脂肪	投与部位
8 時間	11.99	0.63	0.29	0.19	4.56
7 日	0.51	0.10	<0.04	<0.04	0.0
14 日	0.10	0.08	<0.04	<0.04	<0.04
21 日	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04

腎臓中平均スペクチノマイシン残留物の回帰直線式は次のとおり。

$$\text{腎臓: } y = -0.5166x + 8.5542 \quad r = -0.7746$$

2 つ目の試験では、羊(24 頭、43.9 ± 3.4 kg、6~7 月齢)にスペクチノマイシン(30 mg/kg 体重)を 1 日 2 回、5 日間 IM 投与した(Guyonnet, 1995c)。休薬期間は、1 日間、3 日日間、7 日間、10 日間、14 日間、18 日間とした。残留物の平均濃度(n = 4 頭/群)を表 16 にまとめた。この試験における組織中残留物の LOQ は、腎臓及び肝臓中では 0.5 mg/kg、筋肉中では、0.15 mg/kg、脂肪中では 0.25 mg/kg であった。

表 16. 5 日間 IM(30 mg/kg 体重で 1 日 2 回)投与後の羊におけるスペクチノマイシン残留物(mg/kg)

休薬期間(日数)	腎臓	肝臓	筋肉	筋肉(投与部位)	脂肪
1	99.96	4.78	0.43	16.30	0.41
3	47.42	3.18	0.25	4.09	<0.25
7	10.31	1.24	<0.15	2.25	<0.25
10	3.89	0.90	<0.15	0.86	<0.25
14	1.75	0.83	<0.15	0.46	<0.25
18	0.78	<0.5	<0.15	0.17	<0.25

### 組織中及び乳汁中残留物の分析法 (原文 p. 126)

あるスポンサーは可食動物組織中のスペクチノマイシン残留物を測定する定量法を開発し、その性能評価とバリデーションの結果を報告した(Jaglan and Haagsma, 1993, Haagsma, 1995, Weist and Hornish, 1995a)。その定量法では、まず溶媒抽出を行い、次いでクエン酸緩衝液を用いた固相抽出クリーンアップを行った後に HPLC で分析を行う。HPLC では、1 つのカラムを用いてグラジュエントによる溶出を行うが、ポストカラムで行う処理として次亜塩素酸塩溶液による酸化の後、o-フタルアルデヒドとの反応による誘導体化を行い、生成した蛍光誘導体でスペクチノマイシンを検出する。この定量法については、他の 7 つの抗生物質(セフトオフル、エリスロマイシン、リンコマイシン、ネオマイシン、ペニシリン G、スルフアジメトキシシ及びタイロシン)による干渉の可能性について評価したが、いかなる干渉も観察されなかった。

バリデーション(濃度限界:0.10~10.0 mg/kg)の結果、この定量法による日間変動は許容範囲にあり、また組織からの回収率も検討対象とした全ての組織について許容範囲にあることが示された。なお、この定量法の定量限界(LOQ)は、0.10 mg/kgである。さらに組織別にみると、この分析法の腎臓における回収率は81~87%で変動係数(CV)は6.2%であり、肝臓では85~90%、筋肉及び脂肪では89~93%であった。標的組織である腎臓におけるLOQは0.1 mg/kgであり、この濃度での回収率は $87.2 \pm 17.0\%$ (CV = 19.5%)であった。腎臓における日間変動は、2.5~10.0 mg/kgの濃度範囲では2.2~9.8%であった。牛腎臓組織について、スペクチノマイシンを添加した対照組織とスペクチノマイシンを投与して残留物がある組織とを比較した結果、満足すべき定量性能が示された。2つの研究所が定量性評価試験方法に関与した。Haagsmaらが開発したオリジナルな分析法(Jaglan and Haagsma, 1993, Haagsma, 1995)とHaagsmaらの報告に基づくHPLC法(Weist and Hornish, 1995a)を比較したところ、Haagsmaらの報告に基づくHPLC法の方が日間変動はやや大きかったが、両者による分析結果の間には統計学的な差は認められなかった。スポンサーたちによると、牛腎臓中のスペクチノマイシンをこれらの2つの分析法により定量すると95%信頼度で同じ平均値が得られ、その誤差は $5.6\% \pm 4.6\%$ であった(Hornish et al., 1996e)。この分析法では、6~8時間で12検体の処理が可能である。

上述の分析法を開発したスポンサーは、HPLC法は全ての組織に適用可能であり関し、検証も行ったとしているが、肝臓試料では主要代謝物であるジヒドロスペクチノマイシンと肝臓の内因性成分により干渉される可能性はある。この干渉の可能性に対処するため、クロマトグラフィーへの多少の変更が提案された(Hornish and Weist, 1997b)。肝臓試料中の親薬物であるスペクチノマイシンを干渉成分から完全に分離して正確に定量するための変更点は、イオン交換カラムの代わりに逆相カラムを用いて分離することである。試料調製及びHPLCのポストカラム検出システムは、全ての組織について同じままとした。

別のスポンサーも、HPLCによるスペクチノマイシンの分析法を報告した(Guyonnet, 1995a, p38, 以下参照)。この分析法では、試料のホモジネートの調製、液-液抽出、C<sub>18</sub>-固相抽出カートリッジを用いた溶出、2,4-ジフェニルヒドラジンによる誘導体化、C<sub>18</sub>-カラムを用いたHPLCで405 nmでの紫外線検出(465 nmでの検出を行う鶏の組織は除く)による定量化という手順になる。この分析法の性能については、1つの分析室で1名の分析者が行う方式で、評価された。耐久性試験は示されなかったが、リンコマイシン、ゲンタマイシン及びトロスペクチノマイシンに対する干渉の有無について確認された。この分析法の定量性能については、対照組織を用いたスペクチノマイシンの添加回収実験で評価されたが、その添加量は腎臓及び肝臓には0.5~20 mg/kg、筋肉には0.15~5.0 mg/kg、脂肪には0.25~10 mg/kg、乳汁には0.1~10 mg/Lであり、回収率は筋肉、腎臓及び肝臓からは72~80%、乳汁からは85~92%、脂肪からは80~90%であった。定量限界は、腎臓及び肝臓では0.5 mg/kg、脂肪では0.25 mg/kg、乳汁では0.1 mg/L、牛及び羊の筋肉では0.15 mg/kg、鶏の筋肉では0.25 mg/kg、豚の筋肉では0.3 mg/kgであった。LOQはCVが15%で求めた。この分析法は品質管理目的で実施するルーチン分析に適しているとされたが、この方法で1日に処理可能な検体数は示されなかった。

確認分析法も、あるスポンサーから報告がされた(Wiest and Hornish, 1995b)。この方法は、HPLCと大気圧化学イオン化(APCI)衝突誘起解離(CID)質量分析(MS/MS)による二次元的な方法である。確認にあたっては、(1)m/z 333のスペクチノマイシンのプロトン化イオンから生成したm/z 98, 116, 158, 189の4つのプロダクトイオンの信号:雑音の比が3:1よりも大きいこと、(2)組織試料中のスペクチノマイシンのHPLC保持時間が

外部標準物質として用いたスペクチノマイシンの保持時間  $\pm 2$  分以内であること、(3) 試料における 4 つのプロダクトイオンの相対的生成量が外部標準物質からのそれらの相対生成量  $\pm 10\%$  であることの 3 つの基準を満たした。この分析法では、下限濃度 0.05 mg/kg までスペクチノマイシン残留物を定量できることが示された。ルーチンの分析は、牛の腎臓の場合は 0.1~10 mg/kg、その他の組織の場合は 0.05~1 mg/kg の濃度範囲で行う。

## 評価（原文 p. 127）

スペクチノマイシンは第 42 回委員会で評価されたが、その会議では、微生物学的エンドポイントに基づいて包括的な ADI が設定された (0~40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )。牛、豚及び鶏の腎臓、肝臓、筋肉、脂肪及び乳汁について MRL の暫定値が親薬物の量で勧告された。MRL がすべて暫定値とされたのは、残留物の消失に関するデータの多くが中間報告やパイロット試験から得たものであったためである。

スポンサー 2 社から新たな試験の報告書が提出され、牛、豚及び羊における薬物動態に関するデータと牛、豚、鶏、羊及び牛乳からの残留物の消失に関するデータが得られ、また羊における MRL を追加することを支持する試験及び筋肉及び脂肪における MRL を新たに設定することを促す試験の報告書も提出された。残留物の定量法としては 2 つの方法が報告され、そのうちの 1 つの定量法についてはバリデーションデータも含めて報告され、さらに確認分析法も 1 つ報告され、それらの情報が提供された。また、微生物の生育阻害活性に基づく定量法と化学的な定量法を比較する試験も報告された。

## 薬物動態試験（原文 p. 127）

放射標識スペクチノマイシンの注射用液剤 (10 mg/kg 体重) を用いて薬物動態試験を実施したところ、牛及び羊においてはスペクチノマイシンの速やかな取り込みや投与したスペクチノマイシンのすべてが生物学的に利用されることなど、ほぼ同じ薬物動態パラメータが得られた。筋肉内投与した場合と皮下投与した場合にもほとんど差はなかった。放射標識スペクチノマイシン (15 mg/kg 体重) の連続 5 日間皮下投与による牛における体内運命について詳細な試験を実施したところ、排泄放射能の 90% を超える量は最終投与後 24 時間以内に排泄されたものであった。残留物の血漿からの消失半減期は、終末相では約 8 日間であった。尿、糞及び組織中の残留物を合計すると投与量の 80~91% となった (尿中に 69~84%、糞中に 5~8%、組織中に 1~3%)。投与後 1~15 日間の組織中残留物の濃度は腎臓及び肝臓で最も高く、筋肉及び脂肪でかなり低かった。残留物の約 85~90% が、肝臓及び腎臓中に確認された。

牛 (p. 128) 牛 (16 頭) を用いた放射標識体の投与試験において、HPLC/マス・スペクトロメトリーによってスペクチノマイシンの尿中代謝物が 8 つ同定された。投与期間中は、親薬物が尿中残留物の 62~64% を占め、その他の代謝物はすべてを合計しても 9% 未満であった。腎臓中で同定された主要代謝物はスペクチノマイシン、肝臓中で同定された主要代謝物はジヒドロスペクチノマイシンであった。スペクチノマイシンは腎臓では総残留物量の 6.6~15.3% であったが、肝臓では最大量でも総残留物量の 4.2% に満たなかった。筋肉及び脂肪では残留物濃度が極めて低かったことから、意味のある代謝物のプロファイリングや同定をすることはできなかつ

た。ADIは微生物学的エンドポイントに基づいているため、代謝物の微生物学的作用をスペクチノマイシン当量としての定量する以外には、代謝物の同定することはあまり重要でない。これらの試験は、腎臓が標的組織であり、スペクチノマイシンがマーカー残留物であることを示すものであり、第42回委員会で評価した試験を支持する。

豚(p. 128) スペクチノマイシンの塩酸塩又は硫酸塩(遊離塩基として15 mg/kg 体重)の筋肉内投与による豚における薬物動態は、牛における薬物動態と類似していたが、牛における場合よりも曲線下面積の値は高く、血中最高濃度に達する時間は短く、豚における吸収が速やかなことを示していた。

放射標識体を用いた豚における薬用混合飼料(88 mg/kg、リンコマイシン:スペクチノマイシンの比が1:1)の7日間投与試験が報告された。この給餌法による平均一日摂取量は2.73 mg/kg 体重であった。放射能は、主に糞中(72.3%)と尿中(7.2%)に排泄された。腎臓中の総残留物は1日目には0.46 mg/kg であったが、10日目には0.02 mg/kg まで減少した。肝臓組織中の総残留物は1日目には0.21 mg/kg であったが、10日目には0.02 mg/kg まで減少した。筋肉組織中の残留物は、筋肉中で検出された放射能からトリチウム水による放射能を差し引きして補正すると、検出されなかった。脂肪中の数値は、1日から10日の間は、約0.15 mg/kg で安定していた。総残留物量は低く、この投与経路による生物学的利用能の低さと一致していた。

羊(p. 128) 羊における薬物動態データは、牛における薬物動態試験で用いられた試験計画と同じものを用いて得られた。用量を15 mg/kg 体重とした場合は、皮下投与でも筋肉内投与でもほぼ同じ薬物動態パラメータが得られた。1日1回、連続3日間投与したスペクチノマイシンは生物学的に利用され、測定された薬物動態パラメータには有意差は認められず、1日目から3日目まで残留物の蓄積も認められなかった。

### 残留消失試験 (原文 p. 128)

牛(p. 128) 牛における残留消失試験は3つ報告された。1つはスペクチノマイシンの放射標識体を用いたもので、あとの2つは非標識体を用いた試験であった。放射標識体(15 mg/kg 体重)の投与(s.c.)試験では、残留物は投与後1日、5日、10日、15日に測定した。腎臓中の総残留物は、投与後1日に59.6 mg/kg であったが、その後消失し、投与後15日には2.66 mg/kg となった。スペクチノマイシン残留物をHPLC法(定量限界(LOQ)は0.1 mg/kg であった)により測定すると、腎臓中のスペクチノマイシン残留物は投与後1日には9.12 mg/kg、投与後15日には0.20 mg/kg であった。肝臓中の総残留物は、投与後1日に32.8 mg/kg であったが、その後消失し、投与後15日には4.54 mg/kg となった。肝臓中のスペクチノマイシン残留物は、投与後1日には1.36 mg/kg、投与後15日には0.14 mg/kg であった。筋肉及び脂肪においては総残留物のみが測定可能であり、総残留物は、筋肉中では投与後1日に1.03 mg/kg、投与後15日に0.29 mg/kg であり、また、脂肪中では投与後1日には1.27 mg/kg、投与後15日には0.77 mg/kg であった。牛(24頭)を用いた非標識スペクチノマイシン(15 mg/kg 体重/日)の連続5日間皮下投与試験では、上述の4つの組織すべてにおいてスペクチノマイシン残留物はほぼ同量であった。これとは別の試験で牛を用いた非標識スペクチノマイシン(30 mg/kg 体重/日)を連続5日間皮下投与したところ、残留物の濃度は前述の試験に比べて高かった。すなわち、腎臓では、第1日に106 mg/kg あったスペクチノマイシン残留物は、第14日には2.75 mg/kg に減少し

ていた。肝臓中では、第 1 日に 6.41 mg/kg あったスペクチノマイシン残留物は、第 14 日には 0.90 mg/kg に減少していた。筋肉中では、スペクチノマイシン残留物は第 1 日に 1.15 mg/kg、第 14 日には 0.20 mg/kg であり、脂肪中では定量限界未満であった。

ADI は微生物学的エンドポイントに基づいているため、あるスポンサーは、肝臓及び腎臓における微生物学的阻害に基づく定量法と彼らが開発した HPLC 法の関係性を評価した 2 つの試験について報告した。微生物学的分析は円筒平板法による定量であり、スペクチノマイシンに対する感度はあまり高くなかった (LOQ = 4 mg/kg)。一方、HPLC 法の定量限界は 0.1 mg/kg であると報告された。HPLC 法による残留物の定量値に対する微生物学的な分析法による定量値の比は、腎臓を試料とした場合は約 0.98、肝臓を試料とした場合は約 3.6 であった。この結果は、腎臓組織における残留物の分析では HPLC 法による定量値の妥当性を支持するものである。一方、肝臓においては、微生物学的活性を示す残留物はジヒドロスペクチノマイシンだけである。従って、この代謝物の微生物学的活性は親薬物の活性の 10%未満であるにもかかわらず、肝臓中の残留物が示す微生物学的活性のほとんど全てがこの代謝物によるものである。

第 42 回委員会で評価した試験結果の妥当性は、新たに報告された泌乳期の牛を用いたスペクチノマイシン (1 日 3 回、10 mg/kg 体重/回) の 5 日間投与試験によって確認された。すなわち、投与後 48 時間の搾乳時では、残留物は消失し、定量限界 (0.10 mg/L) よりも低い値となっていた。

豚を用いた非標識体による残留物試験は、2 つ報告された。1 つの試験では、豚 (12 頭) に塩酸スペクチノマイシン又は硫酸スペクチノマイシン (15 mg/kg 体重\*) を単回筋肉内投与し、残留物を測定した。塩酸塩を投与した場合は、腎臓中残留物は投与後 1 日に 9.6 mg/kg であったが、その後減少し、投与後 5 日には 1.9 mg/kg となった。また、投与部位における残留物は投与後 1 日に 4.8 mg/kg であったが、その後減少し、投与後 5 日には 0.8 mg/kg となった。一方、硫酸塩を投与した場合は、腎臓中残留物は投与後 1 日に 10.7 mg/kg であったが、その後減少し、投与後 5 日には 2.3 mg/kg となった。また、投与部位における残留物は投与後 1 日に 3.5 mg/kg、投与後 5 日には 0.7 mg/kg であった。もう 1 つの試験では、スペクチノマイシン経口服液剤を用い 29~25 mg/kg 体重で毎日 2 回 5 日間経口投与した。残留物は、腎臓中では投与 1 日に 18.15 mg/kg であったが、投与 14 日には 0.5 mg/kg 未満 (目) にまで減少した。肝臓中では投与 1 日に 2.15 mg/kg であったが、投与 10 日には 0.5 mg/kg 未満にまで減少した。筋肉組織中の残留物は、投与 1 日には 0.64 mg/kg、投与 3 日には 0.3 mg/kg 未満であった。脂肪中の残留物は、投与 1 日には 0.69 mg/kg、投与 7 日には 0.25 mg/kg 未満であった。

\*原文では BW.となっているが、ピリオドが不要と思われるので無視して訳した。

鶏 (ブロイラー、7~8 週齢) を用いた残留消失試験が 1 つ報告された。この試験では、スペクチノマイシン (100 mg/kg 体重) とリンコマイシン (50 mg/kg 体重) の経口服液剤を 7 日間飲水投与した。腎臓中の残留物は休薬開始時 (休薬開始後 0 時間) には 2.0 mg/kg であったが、休薬開始後 4 日には 0.1 mg/kg 未満まで減少した。肝臓中の残留物は休薬開始後 0 時間には 0.43 mg/kg であったが、休薬開始後 4 日には 0.1 mg/kg 未満まで減少した。筋肉中の残留物量は、全ての時点において肝臓中のものと同様であった。皮膚及び皮膚に付着している脂肪中の残留物は、休薬開始時には 2.9 mg/kg であったが、休薬開始後 8 日には 0.3 mg/kg

まで減少した。2 つ目の残留物試験では、鶏(ブロイラー)にスペクチノマイシン(50 mg/kg 体重)を 5 日間投与した。休薬開始後 1 日にスポンサーの分析法を用いて定量化したところ、いずれの試料中にも定量可能な量のスペクチノマイシン残留物は検出できなかった(なお、残留物の定量限界は腎臓及び肝臓中では 0.5 mg/kg、筋肉中では 0.3 mg/kg、また脂肪中では 0.25 mg/kg)。これらの残留物量は、他の食用動物種においてもスペクチノマイシンの経口投与後の残留物が比較的低いことと一致している。

鶏卵に関しては新しい試験の報告はなかったが、第 42 回委員会においては 1 つの試験が評価された。その試験では、産卵用鶏にスペクチノマイシンとリンコマイシンの混合物を用いて 4 用量で投与した。すなわち、1:1 混合物を 440、330 及び 220 mg/kg の 3 濃度で餌に混じ、また 2:1 混合物を飲水に 0.5 g/L で混じて投与した。投与期間の最後の 2 日間と休薬開始直後の連続 3 日間は、いずれの群においても鶏卵中に残留物は検出されなかった。残留物の定量法の定量限界は、2 mg/kg であった。

羊における試験は、新たに 2 つの試験が報告された。1 つ目の試験では、スペクチノマイシンとリンコマイシンの 2:1 混合物を用い、羊に 15 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間筋肉内投与した。残留物は、腎臓では休薬後 8 時間に 12.0 mg/kg であったが、14 日には 0.1 mg/kg にまで減少した。また、肝臓では休薬 8 時間に 0.63 mg/kg であったが、14 日には 0.08 mg/kg にまで減少した。筋肉中では、休薬 8 時間では 0.29 mg/kg であったが、7 日には 0.04 mg/kg 未満となった。脂肪中では、休薬 8 時間では 0.19 mg/kg であったが、7 日には 0.04 mg/kg 未満となった。2 つ目の試験では、羊にスペクチノマイシンを 30 mg/kg 体重で 1 日 2 回、5 日間筋肉内投与した。残留物は、腎臓では休薬 1 日には 100 mg/kg であったが、18 日には 0.78 mg/kg にまで減少した。肝臓では休薬 1 日に 4.78 mg/kg であったが、18 日には 0.5 mg/kg 未満となった。筋肉では休薬 1 日に 0.43 mg/kg であったが、7 日には 0.15 mg/kg 未満にまで減少した。脂肪中では、休薬 1 日には 0.41 mg/kg、3 日には 0.25 mg/kg 未満となった。

## 分析方法 (原文 p. 129)

2 つの定量法と 1 つの確認分析法について分析性能に関する比較試験の結果があるスポンサーによって報告された。ある\*スポンサーが推奨する定量法は、溶媒抽出と固相抽出を行った後、HPLC でグラジュエント溶出による分離を行い、HPLC のポストカラムで酸化と誘導体化を行って蛍光検出するものである。この方法では、スペクチノマイシンの他に検討対象とした 7 つの抗生物質による干渉は認められなかった。この分析法の性能試験は、2 つの試験機関で実施された。この性能試験は、残留物を含む試料と対応する対照試料に残留物を添加した試料を用いて行われ、腎臓については 0.1~10 mg/kg、肝臓については 0.1~5 mg/kg、また筋肉と脂肪については 0.1~1.0 mg/kg の残留物濃度範囲で、回収率、日間変動及び定量限界に関する性能値が評価された。回収率は、全組織において 80%超であった。評価対象とした全ての動物種の全ての組織において定量値の変動係数は、定量限界の 0.1 mg/kg の濃度であっても 20%未満であった。6~8 時間で 12 試料を 1 セットとして分析可能である。このスポンサーが開発した 2 つめの方法は上述の方法ほどの信頼性はないが、この 2 つの分析法による牛腎臓中スペクチノマイシンの定量値の誤差範囲は 95%信頼度で 5.6%以内であった。このスポンサーの確認分析法は、大気圧化学イオン化 (APCI) 衝突誘起解離 (CID) マス・スペクトロメトリーに基よるものである。確認基準は、4 つのプロダクトイオンの比、HPLC 保持時間、また反応プロダクトイオンの相対

的存在量が、外部基準として用いたスペクチノマイシンのそれらと一致することである。以上の分析法は、いずれも残留物分析法としては満足のいくものであった。

\*ここは one ではなく、the とすべきと思われるが、原文通り one で訳した。

別のスポンサーもまた、スペクチノマイシン残留物定量のための HPLC 法について報告している。その方法では、上述した他のスポンサーによる方法と同じように抽出と単離を行った後、誘導體化して紫外検出で定量する。上述した全ての動物種の全ての組織における性能は 1 つの試験所で測定された。この方法の分析性能の最適化に関する試験は報告されていないが、スペクチノマイシン以外に検討対象とした 3 つの抗菌性薬物による干渉は認められなかった。回収率と変動係数は、対象とした全ての動物の全ての組織における残留物のルーチン分析で満足すべきものであったが、定量限界は上述した HPLC 法より高い値であった。この分析法で 1 日に処理可能な試料数について言及されていない。この方法は、利用可能な分析機器によっては、ルーチン分析に適しているかもしれない。

### 最大残留基準値（原文 p. 130）

新たに報告された牛、豚、羊及び鶏における薬物動態及び残留消失試験は、第 42 回委員会で評価したデータの妥当性を確認するものであり、腎臓が標的組織であり、スペクチノマイシンがマーカー残留物であることが示された。しかし、鶏の場合は、残留物試験に用いるために腎臓組織を採取することには現実には限界があることから、皮膚及び付着した脂肪がより適切な標的組織であろう。

MRL を設定するにあたって委員会では以下の情報を考慮した。

- 第 42 回委員会で設定したスペクチノマイシンの ADI の 0~40 µg/kg 体重という値に基づくと、60 kg のヒトのスペクチノマイシンの一日摂取許容量は 2400 µg であること。
- ADI は微生物学的エンドポイント\*に基づいていること。
- 微生物学的活性をもつ残留物は、親薬物とジヒドロスペクチノマイシンだけであること。
- 筋肉、腎臓及び脂肪においては微生物学的活性をもつ残留物は親薬物だけであること。
- 肝臓においては微生物学的活性をもつ残留物はジヒドロスペクチノマイシンであること。
- 肝臓中の微生物学的活性な物質の HPLC で測定したスペクチノマイシンに対する比はおおよそ 4:1 であること。
- ジヒドロスペクチノマイシンの微生物学的活性は親薬物の活性の約 10% であること。

\*原文では and point となっているが、タイプミスと思われるので endpoint として訳した。

委員会は以下の MRL 値を勧告する。

牛、羊、豚及び鶏の筋肉では 500 µg/kg、肝臓では 2000 µg/kg、腎臓では 5000 µg/kg、脂肪では 2000 µg/kg。牛乳では 200 µg/L、鶏卵では 2000 µg/kg とする。残留物の量は、親薬物量として表したものである。

これらの数値を用いると、スペクチノマイシン残留物の理論最大一日摂取量は 1800 µg となる。

スペクテノマイシンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1998）

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
該当試験なし			
その他			
			ADI = 0～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 牛、羊、豚及び鶏の MRL 筋肉： 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 肝臓： 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 腎臓： 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 脂肪： 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 牛乳の MRL： 200 $\mu\text{g}/\text{L}$ 鶏卵の MRL： 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 理論最大一日摂取量(TMDI) : 1800 $\mu\text{g}$

## 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	acceptable daily intake	一日許容摂取量
APCI	atmospheric pressure chemical ionization	大気圧化学イオン化
AUC	area under the curve	曲線下面積
CID	collision induced dissociation	衝突誘起解離
CP	cylinder plate (method)	円筒平板法
CV	coefficient of variance	変動係数
CVM	Center for Veterinary Medicine	動物用薬品センター(主要国行政機構ハンドブック、ジャパンタイズ編、総務庁行政管理局監修、1980より)
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品庁
FSIS	Food Safety and Inspection Service	米国食品安全検査局
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IM	intramuscular	筋肉内
IV	intravenous	静脈内
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LOD	limit of detection	検出限界
LOQ	limit of quantitation	定量限界
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーション計測
MIC	microbiological assay	微生物学的分析法
MRL	maximum residue limit	最大残留基準値
MS	mass spectrometry	マス・スペクトロメトリー(質量分析法)
SC	subcutaneous	皮下
s.c.	subcutaneous	皮下

## スペクチノマイシン 評価書と訳と情報整理

EMEA 1999

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500015991.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015991.pdf)  
Committee for Veterinary Products, Spectinomycin (Sheep and chicken eggs), Summary Report (2), 1999



## スペクチノマイシン 評価書和訳と情報整理 EMEA (1999) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1).....	85
スペクチノマイシン(羊及び鶏卵)(原文 p.1) .....	85
概要報告(2)(原文 p.1) .....	85
結論及び提言(原文 p.3).....	87
質問リスト(原文 p.4).....	88
スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1999) .....	89
略称.....	90

## 原文 目次

原文ページ

動物用医薬品委員会	1
スペクチノマイシン(羊及び鶏卵)	1
概要報告(2)	1
結論及び提言	3
質問リスト	4
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS	1
SPECTINOMYCIN (Sheep and chicken eggs)	1
SUMMARY REPORT(2)	1
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION	3
LIST OF QUESTIONS	4

## 動物用医薬品委員会(原文 p.1)

### スペクチノマイシン(羊及び鶏卵)(原文 p.1)

#### 概要報告(2)(原文 p.1)

1. スペクチノマイシンはストレプトマイセス・スペクタビリス (*Streptomyces spectabilis*) によって生産されるアミノサイクリトール抗生物質である。スペクチノマイシンは微生物リボソームの 30S サブユニットに結合し、タンパク質合成の翻訳を阻害することによって、その静菌効果を発揮する。スペクチノマイシンは牛、羊、豚、及び家禽の様々な腸内、呼吸器及びその他の感染症治療に経口及び筋肉内経路でしばしばリンコマイシンと併せて使用される。その製品は、泌乳牛を含めた牛において、30 mg/kg 体重/日での筋肉内投与又は 15 mg/kg 体重/日での皮下投与により、いずれの場合でも 5 日間連続して投与される。スペクチノマイシンは豚において 22 mg/kg 飼料の割合で 21 日間連続して混餌投与されるか、又は筋肉内投与により 11 mg/kg 体重/日の濃度で投与される。羊においては、50 mg/kg 個体が新生仔羊に対して投与される。鶏においては、スペクチノマイシンは 100 mg/kg 体重/日と同等の投与量を含む飲料水及び飼料によって 3 から 7 日間にわたり経口投与される。

動物用医薬品委員会 (CVMP) によって既に微生物学的一日摂取許容量 (ADI) は 40 µg/kg (つまり 2,400 µg/ヒト) と定められた。塩酸塩及び硫酸塩はその急性毒性及び薬物動態が類似しているため、スペクチノマイシン塩基 (spectinomycin base) に関する単一の最大残留物基準値 (MRL) は理に適っていると見なされた。

スペクチノマイシンは現在、以下の表に従って理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 III に盛り込まれている。

薬理学的有効成分	マーカーク残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
スペクチノマイシン	スペクチノマイシン	牛、豚、家禽	300 µg/kg 500 µg/kg 2,000 µg/kg 5,000 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	暫定 MRL は 2000年7月1 日に期限が切 れる
		牛	200 µg/kg	乳汁	

本評価は羊及び鶏の卵に関して提供された追加データに関してのみ対処するものである。

2. 薬物動態データからヒト及び動物における経口経路での吸収が低いことが示されたが、筋肉内投与後には迅速かつ広範にわたっていた。イヌに対する 100 及び 500 mg/kg 体重での経口投与の後、平均最高血清中濃度はそれぞれ約 22 µg/mL 及び 80 µg/mL であった。スペクチノマイシンは血清あるいは乳汁中においてタンパク質に広く結合するものではない。血漿排出半減期は経口、筋肉内及び静脈内投与された場合、

種によって(羊、牛、イヌ、ヒト)1~3 時間の幅がある。スペクチノマイシンは速やかに且つ広範に尿中に排泄される。有効データはスペクチノマイシンが動物及びヒトにおいて広範に代謝されるものではないことを示唆した。

3. 羊への筋肉内及び静脈内経路での 10mg スペクチノマイシン(5 mg リンコマイシン併用)/kg 体重の投与の後、血中濃度曲線下面積(AUC)はそれぞれ 71 及び 73  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。筋肉内投与の後、投与量のすべてが生物学的利用可能な状態での血中最高濃度( $C_{\text{max}}$ )は 23  $\mu\text{g/L}$  であり、また最高血中濃度到達時間( $t_{\text{max}}$ )は 0.8 時間であった。
4. 鶏に関する薬物動態学的データは提示されなかった。
5. 一群 4 頭の羊にスペクチノマイシン/kg 体重/日 30 mg を 5 日間連続で筋肉内投与し、最終投与(5 回目)から 1、3、7、10、14 及び 18 日後にと殺した。組織試料中のスペクチノマイシン濃度は、比色分析検出による高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による有効性が実証された手法によって求められた。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪における平均スペクチノマイシン濃度は最終投与の 1 日後で、それぞれ 4,780、100,000、434 及び 610  $\mu\text{g/kg}$  であった。これらの残留物濃度はそれぞれ次の通りに消失した。最終投与から数えて 3 日目で 3,179、47,419、253  $\mu\text{g/kg}$  及び 250  $\mu\text{g/kg}$  未満、7 日目で 1,242  $\mu\text{g/kg}$ 、10,314  $\mu\text{g/kg}$ 、65  $\mu\text{g/kg}$  未満及び 119  $\mu\text{g/kg}$  未満、10 日目で 903  $\mu\text{g/kg}$ 、3,890  $\mu\text{g/kg}$ 、65  $\mu\text{g/kg}$  未満及び 119  $\mu\text{g/kg}$  未満、14 日目で 834  $\mu\text{g/kg}$ 、1,754  $\mu\text{g/kg}$ 、65  $\mu\text{g/kg}$  未満及び 461  $\mu\text{g/kg}$  未満、また 18 日目で 500  $\mu\text{g/kg}$  未満、781  $\mu\text{g/kg}$ 、65  $\mu\text{g/kg}$  未満及び 119  $\mu\text{g/kg}$  未満であった。同じ休薬期間をかけると投与部位(5 回目)である筋肉組織のスペクチノマイシン濃度は 16,300 から 168  $\mu\text{g/kg}$  まで消失した。最大、最小及び平均スペクチノマイシン濃度は報告されていたが、その他の生データは提示されていなかった。

別の試験において、羊は 10 mg スペクチノマイシン/kg 体重(5 mg リンコマイシン併用)での静脈経路による投与を受け、その 3 週間後にも筋肉内投与による投与を受けた。5 頭一群とした羊の集団は 2 回目の投与から 8 時間、7、14、及び 21 日後にと殺された。組織中のスペクチノマイシン濃度は HPLC によって求められた。投与後 8 時間時のスペクチノマイシン最高濃度は腎臓においてみられ、次いで肝臓、筋肉及び脂肪であった(それぞれ 12,000、630、288 及び 194  $\mu\text{g/kg}$ )。スペクチノマイシン濃度は腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪において投与後 7 日目ではそれぞれ 514  $\mu\text{g/kg}$ 、104  $\mu\text{g/kg}$ 、40  $\mu\text{g/kg}$  未満及び 40  $\mu\text{g/kg}$  未満、14 日目ではそれぞれ 96  $\mu\text{g/kg}$ 、72  $\mu\text{g/kg}$ 、40  $\mu\text{g/kg}$  未満及び 40  $\mu\text{g/kg}$  未満、並びに 21 日目ではすべての組織において 40  $\mu\text{g/kg}$  未満であった。

6. 産卵鶏に、スペクチノマイシン 220、330、及び 440 mg/kg 飼料又は飲料水中 500 mg/L の投与を行った場合、すべての生産卵に含有される抗菌活性を持つ総残留物濃度は 2,000  $\mu\text{g/kg}$  を下回った(微生物学的平板法の定量限界)。
7. 羊及び鶏卵中のマーカー残留物対抗菌活性を持つ残留物の比率に関する情報はなかった。

8. 羊の組織及び乳汁、並びに鶏卵中のスペクチノマイシンを求めめるための残留物誘導体化と紫外線(UV)検出による HPLC に基づいた分析法は、欧州共同体における医薬品管理規則の第 6 巻 (Volume VI of the Rules Governing Medicinal Products in the European Community) の要件に則して有効性が確認されており、また ISO78/2 の形式に則って提出された。この手法の定量限界は肝臓において 1,000 µg/kg、腎臓において 1,000 µg/kg、筋肉において 100 µg/kg、脂肪において 100 µg/kg、鶏卵において 100 µg/kg 及び羊の乳汁中においては 100 µg/kg であった。

### 結論及び提言(原文 p.3)

以下のことを考慮し、

- ・ 微生物学的 ADI として 40 µg/kg 体重(すなわち 2,400 µg/kg 体重/ヒト)が以前に定められた
- ・ スペクチノマイシンは羊組織及び鶏卵に関してマーカー残留物とすることが提案されているが、標的組織中の抗菌活性を持つ総残留物の比率は定められていない
- ・ 羊組織におけるスペクチノマイシンの体内動態が牛、豚、及び鶏の組織においてみられる動態と類似しているため、羊組織に関する暫定的 MRL は、他の動物種に関する附属書 III への記載に沿う形で提案される
- ・ 卵に関する暫定 MRL はルーチン分析法の定量限界の 2 倍と設定することができる
- ・ 関連性のある羊組織及び鶏卵中のスペクチノマイシンの有無を決定するための有効性が確認されたルーチン分析法が利用可能である

動物用医薬品委員会は下記の表に従ってスペクチノマイシンの理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 III へ盛り込むことを提案する。

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
スペクチノマイシン	スペクチノマイシン	羊	300 µg/kg 500 µg/kg 2,000 µg/kg 5,000 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	食用の乳汁を生産する動物において使用するものではない 暫定 MRL は 2002 年 1 月 1 日に期限が切れる
		鶏	200 µg/kg	卵	暫定 MRL は 2002 年 1 月 1 日に期限が切れる

これらの MRL 値に基づき、マーカ―残留物の最大一日摂取許容量は ADI の約 37% に相当する。これは総残留物の補正を可能にする。

委員会が羊属及び鶏卵に関するスペクチノマイシンの理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 I への盛り込みの検討に入る前に、質問リストに含まれた項目は対処されるべきである。

#### **質問リスト(原文 p.4)**

1. 申請者は羊の標的組織及び鶏卵における抗菌活性を持つ総残留物に対するマーカ―残留物の比率を求めるべきである。
2. 鶏卵におけるマーカ―残留物の消失をモニタリングした残留消失試験が提供されるべきである。

## スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1999）

該当する試験なし

ADI:

微生物学的 ADI=40 µg/kg 体重/日（すなわち 2,400 µg/kg 体重/ヒト）

暫定 MRL:

牛、豚、家禽（有効期限 2000 年 7 月 1 日）

筋肉=300 µg/kg

脂肪=500 µg/kg

肝臓=2,000 µg/kg

腎臓=5,000 µg/kg

牛の乳汁=200 µg/kg(有効期限 2000 年 7 月 1 日)

羊（有効期限 2002 年 1 月 1 日）

筋肉=300 µg/kg

脂肪=500 µg/kg

肝臓=2,000 µg/kg

腎臓=5,000 µg/kg

鶏の卵=200 µg/kg(有効期限 2002 年 1 月 1 日)

**略称**

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
AUC	Areas Under the Curves	血中濃度曲線下面積
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
C <sub>max</sub>	Maximum Concentration	最高濃度
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ISO	International Organization for Standardization	国際標準期間
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物 専門家会議
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
UV	Ultra Violet	紫外線
WHO	World Health Organization	世界保健機関
t <sub>max</sub>	Maximum Drug Concentration Time	最高血中濃度到達時間

## スペクチノマイシン 評価書和訳と情報整理

EMEA 2000

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500015991.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015991.pdf)

Committee for Veterinary Products, Spectinomycin, Summary Report (1), 2000



## スペクチノマイシン 評価書和訳と情報整理 EMEA (2000) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1).....	95
スペクチノマイシン(原文 p.1).....	95
概要報告(1)(原文 p.1) .....	95
スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 2000) .....	98
略称.....	99

## 原文 目次

原文ページ

スペクチノマイシン .....1

概要報告(1) .....1

SPECTINOMYCIN .....1

SUMMARY REPORT(1) .....1

## 動物用医薬品委員会(原文 p.1)

### スペクチノマイシン(原文 p.1)

#### 概要報告(1)(原文 p.1)

1. スペクチノマイシンはストレプトマイセス・スペクタビリス (*Streptomyces spectabilis*) によって生産されるアミノサイクリトール抗生物質である。スペクチノマイシンは微生物リボソームの 30S サブユニットに結合し、タンパク質合成の翻訳を阻害することによって静菌効果を発揮する。
2. スペクチノマイシンは牛、羊、豚、及び家禽の様々な腸内、呼吸器及びその他の感染症の治療に、経口及び筋肉内経路で使用される。
3. 塩酸塩及び硫酸塩はその急性毒性及び薬物動態が類似しているため、スペクチノマイシン塩基に関する単一の最大残留物基準値(MRL)は正当である。
4. 薬物動態データからヒト及び動物における経口経路での吸収が低いことが示されたが、筋肉内投与後には迅速かつ広範にわたって吸収された。スペクチノマイシンは血清あるいは乳汁中においてタンパク質に広く結合するものではない。血漿排出半減期は経口、筋肉内及び静脈内投与された場合、種によって(羊、牛、イヌ、ヒト)1~3 時間の幅がある。スペクチノマイシンは迅速且つ広範に尿中に排泄される。利用できるデータはスペクチノマイシンが動物及びヒトにおいて広範に代謝されないことを示唆した。
5. マウス、ラット、及びイヌにおけるスペクチノマイシンの急性毒性は、様々な経路の投与された場合において低い。
6. 注射(筋肉内、静脈内、皮下)によりスペクチノマイシンの投与が行われた複数の反復投与試験において、唯一の有意性のある所見は投与部位での反応であった。スペクチノマイシンは筋肉内投与の際には刺激性がある。ラット及びイヌを用いて 90 日間にわたってスペクチノマイシンを経口経路した試験では、最もよくみられた所見、すなわち主に糞の硬さの変化 (changes in the consistency of feces) に基づき、無影響量 (NOEL) が 50~750 mg/kg 体重/日であることが示唆された。
7. スペクチノマイシンは繁殖成績(産子数)に対して悪影響を与えず、また動物試験において催奇形性を示さなかった。しかし、ラットの特定の系統においては高用量(300 mg/kg、TUC/SPD ラット)で胎児発生に遅延が生じる可能性があることを示す兆候がいくつかみられた。ラットを用いた複数世代試験においては用いられた用量のうち最高である 400 mg/kg 体重/日までは、経口投与による繁殖パラメータへの悪影響はみられなかった。F<sub>1b</sub> 世代の複数個体において肝細胞への変化、特に細胞原形質中の塊状の好塩基性物質 (clumped basophilic material in the cytoplasm) 及び肝細胞膨張 (hepatocellular swelling) がみられた。in vitro 試験における NOEL は 100 mg/kg 体重/日であった。有効性が確認された慢性毒性試験

(90 日以上)は行われなかったが、スペクチノマイシンの化学構造は発がん性の可能性を示さない。

8. スペクチノマイシンは様々な適切に実施された *in vivo* 及び *in vitro* 試験において変異原性を示さなかった。
9. スペクチノマイシンはネコやヒトにおいて耳毒性を持たなかった。
10. 感作性は取り上げられなかったが、ヒトでの臨床試験においてスペクチノマイシンはペニシリンと交差反応を起こさず、またヒトでの長年にわたる臨床用途において感作性である証拠はない。
11. ヒトの腸内細菌叢に悪影響を及ぼす可能性について、動物及びヒト病原体を含む広範囲にわたる生物において *in vitro* 試験が行われた。バクロイデス属 (*Bacteroides*)、ペプトストレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*)、フソバクテリウム属 (*Fusobacterium*)、ユーバクテリウム属 (*Eubacterium*)、及びクロストリジウム属 (*Clostridium*) を含む数々のヒトの嫌気性細菌叢を代表する細菌種に関する最小発育阻止濃度 (MIC) データが調査された。その多くは 50 µg /mL よりも大きい 50% の菌株の生育を阻止した最小発育阻止濃度 (MIC<sub>50</sub>) を持っていた。ビフィドバクテリウム属はより感受性が高く、スペクチノマイシンに関する MIC 値は 2~32 µg /mL の間をとった。MIC の最頻値は植菌密度 10<sup>6</sup> では 1 mL 当たり 16 µg、また植菌量 10<sup>4</sup> においては 8 µg/mL であった。16 µg/mL という数値は第 38 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において構築された式を用いた一日摂取許容量 (ADI) の算出に用いられた。

$$\begin{aligned} \text{ADI の上限値} &= \frac{\text{ヒト腸内細菌叢へ影響のない濃度} (\mu\text{g /mL})^{(1)} \times \text{一日当たりの糞塊} (\text{g})}{(\mu\text{g /kg 体重}) \quad \text{利用可能な経口投与量の割合}^{(2)} \times \text{安全係数}^{(3)} \times \text{ヒトの体重} (60 \text{ kg})} \\ &= \frac{16 \times 150}{1 \times 1 \times 60} = 40 \mu\text{g/kg 体重/日} \end{aligned}$$

安全係数は以下の通りに選定された。

- (1) 係数: 感受性菌、嫌気的環境、細菌密度及び pH を対象に含めるための MIC 値の幅を説明する十分な情報が提示され、またモード MIC 値である 16 µg/kg を補正するための特別な係数は必要とされなかった。
- (2) 利用可能性: 消化管からのスペクチノマイシン吸収は極めて低かったため、消化管内で利用可能な摂取されたスペクチノマイシンを 100% として、最悪のケースが推定された (よって係数は 1.0)。
- (3) 暴露群におけるばらつき: 様々な生物を対象とした相当量の MIC データが提示された。最近発表されたデータは集団内のばらつきが低いことを示唆した。そのため、安全係数として 1.0 が選択された。

これらのすべての要因を考慮に入れ、スペクチノマイシンの ADI として 0~40 µg/kg 体重/日が定められた。試験された生物が広範にわたったことを鑑み、また pH、植菌密度、及びスペクチノマイシンへの抵抗性の影響に関するデータが提供されていることから、この値が最終的な ADI とされるべきであると考えられた。

12. 豚、牛、七面鳥、及び鶏においてスペクチノマイシンの組織消失試験が実施され、残留物は微生物学的手法、又はより高感度の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて測定された。すべての試験において最も多く且つ最も持続性の高いスペクチノマイシン残留物がみられたのは腎臓であったため、腎臓が標的組織と考えられた。肝臓中の濃度はそれよりも低く、また筋肉及び脂肪中の濃度は極めて低かった。牛への複数回にわたる筋肉内投与の後、腎臓中の最大濃度は使用中後 8 時間目に達し (15.5 mg/kg 組織)、7 日目には 1.4 mg/kg まで減少した。肝臓中の残留物は 8 時間目には 3.3 mg/kg 組織であったが、7 日目には 0.6 mg/kg まで減少した。最周投与から 7 日間後の筋肉中の濃度は <1 µg/g であった。同様の結果が注射による反復投与を受けた豚においてもみられ、96 時間目までには腎臓中の残留物は 0.8 mg/kg まで消失していた。連続した 3 日間の 20 mg/kg 体重での筋肉内投与を 1 日 2 回ずつ受けた牛から採取された乳汁は最終投与から 5 回目の搾乳時の残留物は 0.2 µg/mL を下回った。羊や卵から得られた残留物データはなかった。
13. 血漿、尿、乳汁、及び組織中におけるスペクチノマイシンのルーチン分析には、検出限界が 1.0 µg/g である微生物学的円筒平板法を用いたもの、又はすべての種の組織に関して検出限界を 0.1 µg/g、定量限界を 0.2 µg/g、並びに乳汁に関して検出限界を 0.1 µg/g とする HPLC 法を用いたものがある。
14. その結果、MRL は豚、牛、家禽 (鶏及び七面鳥) において腎臓に関しては 5,000 µg/kg、肝臓に関しては 2,000 µg/kg、筋肉に関しては 300 µg/kg、脂肪に関しては 500 µg/kg、また乳汁に関しては 200 µg/L と設定された。これらの値を用いると、スペクチノマイシン残留物の理論上の一日当たりの最大摂取量は 865 µg/日となった。評価に用いられた報告書のうちいくつかは中間報告であり、最終報告書が挙がるまでは MRL は暫定的なものに留まる。卵又は羊の組織に関する MRL は定められなかった。

スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 2000）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(様々な経路)	マウス、ラット、イヌ	記載なし	様々な経路での投与において低い
反復投与試験(様々な経路)	記載なし	記載なし	筋肉内投与の際には刺激性である
90日間亜急性経口毒性	ラット、イヌ	記載なし	NOEL=50~750 mg/kg 体重/日(糞の硬さの変化に基づく)
発生毒性	記載なし	記載なし	繁殖成績(産子数)に対して悪影響を与えず、また動物試験において催奇形性を示さなかった。  例外として、TUC/SPD ラットにおいては 300 mg/kg の用量では胎児発生に遅れが生じる可能性があることを示す兆候がいくつかみられた
複数世代繁殖試験	ラット	最大で 400 mg/kg 体重/日	繁殖パラメータへの悪影響なし  肝細胞への変化、特に言えば細胞原形質中の塊状の好塩基性物質 (clumped basophilic material in the cytoplasm) 及び肝細胞膨張 (hapatocellular swelling) が F <sub>1b</sub> 世代の複数個体においてみられた NOEL=100 mg/kg 体重/日 ( <i>in vitro</i> 試験に基づく)
慢性毒性試験	-	-	該当する試験なし
発がん性試験	-	-	該当する有効性が確認された試験なし (しかし、スペクチノマイシンの化学構造は発がん性ポテンシャルを示さない)
変異原性試験	様々な <i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 試験	記載なし	変異原性なし
感作性試験	-	-	該当する試験なし (しかしヒトでの臨床試験においてはペニシリンと交差反応せず、またヒトでの長年にわたる臨床利用において感作性である証拠はない)
その他			

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
			<p>ADI: 微生物学的 ADI=40 µg/kg 体重/日 (第 38 回 JECFA 会合において構築された式と最も感受性が高い細菌株(ビフィドバクテリウム属)の植菌密度 10<sup>6</sup>での MIC 最頻値を用いて算出された)</p> <p>暫定 MRL : 牛、豚、家禽 (鶏及び七面鳥) 筋肉=300 µg/kg 脂肪=500 µg/kg 肝臓=2,000 µg/kg 腎臓=5,000 µg/kg 牛の乳汁=200 µg/L 卵や羊の組織に関する MRL は定められなかった</p>

#### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	Minimum Inhibitory Concentration required to inhibit growth of 50% of organisms	50%の菌株の生育を阻止した発育阻止濃度
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
WHO	World Health Organization	世界保健機関



## スペクチノマイシン 評価書と訳と情報整理

EMEA 2000

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500015989.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015989.pdf)

Committee for Veterinary Products, Spectinomycin (cattle, pigs and poultry), Summary Report (3), 2000



## スペクチノマイシン 評価書和訳と情報整理 EMEA (2000) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1).....	105
スペクチノマイシン(牛、豚及び家禽)(原文 p.1) .....	105
概要報告(3)(原文 p.1) .....	105
結論及び提言(原文 p.8).....	114
スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 2000) .....	115
略称.....	118

原文 目次

原文ページ

動物用医薬品委員会 .....	1
スペクチノマイシン(牛、豚及び家禽) .....	1
概要報告(3) .....	1
結論及び提言 .....	8
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS .....	1
SPECTINOMYCIN (cattle, pigs and poultry) .....	1
SUMMARY REPORT(3) .....	1
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION .....	8

動物用医薬品委員会(原文 p.1)

スペクチノマイシン(牛、豚及び家禽)(原文 p.1)

概要報告(3)(原文 p.1)

1. スペクチノマイシンはストレプトマイセス・スペクタビリス (*Streptomyces spectabilis*) によって生産されるアミノサイクリトール抗生物質である。スペクチノマイシンは微生物リボソームの 30S サブユニットに結合し、タンパク質合成の翻訳を阻害することによってその静菌効果を発揮する。スペクチノマイシンは牛、羊、豚、及び家禽の様々な腸内、呼吸器及びその他の感染症の治療に経口及び筋肉内経路でしばしばリンコマイシンと併せて使用される。動物用医薬品においてスペクチノマイシンは塩酸塩又は硫酸塩の形で用いられる。泌乳牛を含めた牛において、生産物は 30 mg/kg 体重/日での筋肉注射又は 15 mg/kg 体重/日での皮下注射により、どちらの場合でも 5 日間連続して投与される。豚においてスペクチノマイシンは飼料に 22 mg/kg 飼料の割合で 21 日間連続して与えられるか、又は筋肉内投与により 11 mg/kg 体重/日の濃度で投与される。羊においては、50 mg/個体が新生仔羊に対して投与される。鶏において、スペクチノマイシンは 100 mg/kg 体重/日と同等の投与量を含む飲料水及び飼料によって 3 から 7 日間にわたり経口投与される。

スペクチノマイシンは現在、以下の表に従って理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 III に盛り込まれている。

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
スペクチノマイシン	スペクチノマイシン	牛、豚、家禽	300 µg/kg 500 µg/kg 2,000 µg/kg 5,000 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	暫定 MRL は 2000 年 7 月 1 日に期限が切れる
		牛	200 µg/kg	乳汁	

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
スペクチノマイシン	スペクチノマイシン	羊	300 µg/kg 500 µg/kg 2,000 µg/kg 5,000 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	暫定 MRL は 2002 年 1 月 1 日に期限が切れる
		鶏	200 µg/kg	卵	

牛、豚及び家禽に関するスペクチノマイシンの最終的な最大残留基準値(MRL)の設定を裏付けるための追加データが提出された。

2. 薬物動態データからヒト及び動物における経口経路での吸収が乏しいことが示されたが、筋肉内投与後には迅速かつ広範にわたっていた。イヌに対する 100 及び 500 mg/kg 体重での経口投与の後、平均最高血清中濃度はそれぞれ約 22 µg/mL 及び 80 µg/mL であった。スペクチノマイシンは血清あるいは乳汁中においてタンパク質に広く結合しない。血漿排出半減期には経口、筋肉内及び静脈内投与された場合、種によって(羊、牛、イヌ、ヒト)1~3時間の幅がある。ヒトへの 2 g 又は 4 g での筋肉内投与の後、血中最高濃度(C<sub>max</sub>)の値は投与後 1 時間では約 103 mg/L、また投与後 2 時間では 160 mg/L であった。血漿消失半減期には 1.2 から 2.8 時間までの幅があった。非経口での投与の後では、スペクチノマイシンは迅速且つ広範に尿中に排泄される。ヒトにおいては投与されたうち 70 から 100%が投与後 48 時間以内に尿中にそのままの形で排泄される。経口投与後では、主に糞中に排泄される。現在あるデータから、スペクチノマイシンが動物及びヒトにおいて広範に代謝されないことが示唆されている。牛を用いたいくつかの試験において、スペクチノマイシンの微生物学的活性の 10%相当の活性を持つ代謝物であるジヒドロスペクチノマイシンは肝臓中で認められた。
3. マウス、ラット及びイヌにおける様々な経路による投与によるスペクチノマイシンの急性毒性は低い。ラットにおける急性経口及び皮下での半数致死量(LD<sub>50</sub>)の値は 5,000 mg/kg 体重を上回った。イヌにおいては最大で 270 mg/kg 体重までの単回投与による毒性兆候はみられなかった。
4. 注射(筋肉内、静脈内、皮下)によるスペクチノマイシンの投与が行われた複数の反復投与試験において、唯一みられた有意性のある所見は投与部位での反応であった。スペクチノマイシンは筋肉内投与では刺激性であった。TUC/SPD ラットに、スペクチノマイシン対リンコマイシンの比率が 1 対 1 の飼料を毎日 90 日間強制投与した。最も顕著な所見は糞の硬さの変化(changes in the consistency of feces)であった。投与量 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日の投与群において臨床化学パラメーターへの微小変化がみられたが、これらは病理変化と相関するものではなかった。無影響量(NOEL)はスペクチノマイシン:リンコマイシンで 100 mg/kg 体重/日であり、これは 50 mg スペクチノマイシン/kg 体重/日に相当する。ビーグル犬に、1 日当たり 100、250、500、750 及び 1,000 mg スペクチノマイシン/kg 体重/日を 28 日間ゼラチンカプセル経口投与した。確認された唯一の影響は最高用量においてみられた軟便の増加(increase in soft feces)であった。NOELは 750 mg/kg 体重/日であった。別の試験において、ビーグル犬に、1 日当たり 0、100、300、又は 1,000 mg/kg 体重/日のスペクチノマイシン:リンコマイシンの 1 対 1 の混合物を 90 日間ゼラチンカプセル経口投与した。NOELは 100 mg/kg 体重/日のスペクチノマイシン:リンコマイシンであり、50 mg/kg 体重/日スペクチノマイシンに相当した。
5. Sprague-Dawley ラットを用い、0、100、200 又は 400 mg/kg 体重/日に相当する混餌投与による 3 世代繁殖試験が行われた。繁殖パラメーターへの悪影響は最高投与量に至るまでみられなかった。肝細胞への変化、特に言えば細胞原形質中の塊状の好塩基性物質(clumped basophilic material in the cytoplasm)及び肝細胞膨張(hapatocellular swelling)が F<sub>1b</sub> 世代の複数個体においてみられた。

NOELは100 mg/kg 体重/日であった。

6. マウス、ラット、及びウサギにおいて発生毒性試験が行われた。妊娠7から12日目まで0、400又は1,600 mg/kg 体重/日の投与量で腹腔内投与を受けたICRマウスを用いた2件の試験において、催奇形性や胎児毒性の証拠はみられなかった。妊娠したTUC/SPDマウスへの0、100、又は300 mg/kg 体重/日での経口投与や妊娠したSprague-Dawleyラットへの妊娠6から15日目まで0、100、300、1,000又は3,000 mg/kg 体重/日での経口投与による催奇形性や胎児毒性の証拠はみられなかった。腹腔内投与(0、400又は1,600 mg/kg 体重/日)や皮下投与(0、100、300 mg/kg 体重/日)でのラットにおける詳細検討において本物質は催奇形性を持たなかった。ウサギにおいて、妊娠8から18日目まで150及び300 mg/kg 体重/日での皮下投与を受けると産子数及び胎児の体重が減少したが、催奇形性の証拠はなかった。ウサギでの筋肉内投与(0、100、300 mg/kg 体重/日並びに0及び100 mg/kg 体重/日)を用いた2件の詳細検討において、本物質は催奇形性を持たなかった。
7. スペクチノマイシンは適切に実施された様々な *in vivo* 及び *in vitro* 試験において変異原性を示さなかった。これにはネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) 株 TA98a、TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537、及び TA1538 における遺伝子変異並びにチャイニーズハムスター卵巣細胞株 CHO-K1-BH4(HPRT 遺伝子座)及び AS52(XGPT 遺伝子座)を用いた *in vitro* アッセイを含む。初代ラット肝細胞での不定期 DNA 合成(UDS)試験においても、ヒトリンパ球での染色体異常試験においても結果は陰性であった。*in vivo* 骨髄小核試験において Sprague-Dawley ラットの集団は 750、1,500 又は 3,000 スペクチノマイシン mg/kg での腹腔内投与を 24 時間間隔で 2 回に分けて受け、最初の投与から 30 又は 48 時間後にと殺された。CD-1 マウスは最大で 2,500 mg/kg 体重の腹腔内投与を受け、24、48、又は 72 時間後にと殺された。どちらの試験においても多染性小核赤血球の事例は増加しなかった。
8. 発がん性試験は全く実施されなかった。変異原性試験における陰性結果、警告部分構造の欠如 (absence of structurally-altering features)、及び反復毒性試験において前腫瘍性病変がみられなかった (lack of pre-neoplastic lesion) ことから、発がん性試験の必要性がないと考えられた。
9. ネコに、1日当たり0、30、60、又は120 mg/kg 体重/日の筋肉内投与を75から90日間にわたって行った。蝸牛の機能に関する試験を1週間に2回ずつ実施した。異変はみられず、また第8神経機能の低下に関する証拠もなかった。それとは別の21日間にわたる1日当たり8 mg スペクチノマイシン/日 (130 µg/kg 体重/日に相当)での筋肉内投与を受けた15人の健康な男性ボランティアで実施した蝸牛及び前庭の機能に関する試験では、耳毒性の兆候が全くないことが示された。
10. スペクチノマイシンは医療においては淋病の治療に用いられる。スペクチノマイシンは通常、筋肉内注射によって成人へは投与量2 gあるいは4 g、また子供へは投与量40 mg/kg 体重で投与される。最も共通して報告される副作用は投与部位での痛み、蕁麻疹、眩暈、吐き気、寒気及び発熱である。アナフィラキシーは稀であると報告されている。スペクチノマイシンはヒトでの臨床試験においてペニシリンと交差反応を起こさなかった。

11. スペクチノマイシンに関して実施された反復投与毒性試験は、物質単体の使用又はリンコマイシンとの併用で行われた。ラットを用いたスペクチノマイシン単体の混餌投与による繁殖試験により特定された最小 NOEL の値は、100 mg/kg 体重であった。リンコマイシンと併用した場合、ラット及びイヌにおける 90 日間試験での最小 NOEL の値は 50 mg スペクチノマイシン/kg 体重であった。物質の併用を説明するため安全係数に 200 を用いると、控え目に見積もって、毒性学的一日摂取許容量(ADI)は 0.25 mg/kg 体重と定められた。

12. *in vitro* で動物及びヒト病原体を含む広範囲にわたる生物を用いて、ヒトの腸内細菌叢に対する悪影響の可能性に関する試験が行われた。バクロイデス属 (*Bacteroides*)、ペプトストレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*)、フソバクテリウム属 (*Fusobacterium*)、ユーバクテリウム属 (*Eubacterium*)、及びクロストリジウム属 (*Clostridium*) を含む数々のヒトの嫌気性菌叢を代表する細菌種に関して、最小発育阻止濃度 (MIC) データが調査された。その多くは 50 µg /mL よりも大きい 50% の菌株の生育を阻止した最小発育阻止濃度 (MIC<sub>50</sub>) を持っていた。ビフィドバクテリウム属はより感受性が高く、スペクチノマイシンに関する MIC 値は 2~32 µg /mL の範囲にあった。MIC の最頻値は植菌量 10<sup>6</sup> では 1 mL 当たり 16 µg、また植菌量 10<sup>4</sup> においては 8 µg/mL であった。微生物学的 ADI の算出に 16 µg/mL が用いられた。

\*原文ではこの次の段落が 14. となっているが、誤表記であると考えられたため、次の段落は順番通りに 13. と番号をふった。

13. \*微生物学的リスクの評価に関して、動物用医薬品委員会 (CVMP) が推奨する数式が使用された。

$$\text{ADI} = \frac{\text{最も感受性の高い生物の MIC}_{50} \times \text{CF2} \ (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \text{一日当たりの糞塊} (150 \text{ mL})}{\text{CF1} \times \text{微生物が利用可能な 1 回分の経口投与量の割合} \times \text{ヒトの体重} (60 \text{ kg})}$$

上記の数式に基づき、微生物学的 ADI は次のように算出された。

$$\text{ADI} = \frac{16 \times 1 \times 150}{1 \times 60} = 40 \ \mu\text{g}/\text{kg} \ \text{体重}/\text{日} = \text{すなわち } 2,400 \ \mu\text{g}/\text{ヒト}$$

以下の前提を使用した。

- CF1=1、なぜなら最も感受性が高い生物(ビフィドバクテリウム属)の最頻度 MIC<sub>50</sub> が用いられ、またプラスミド由来の耐性の証拠もなかったため
- CF2=1、なぜならそれ以上の高い値の使用を正当化するような *in vitro* 及び *in vivo* での成長条件の違いに関するデータの提供がなかったため
- 一日当たりの糞塊の重量は 150 g であった
- 生物学的利用率の係数は 1、なぜなら経口投与後の吸収が非常に乏しいため

14. ラクトコッカス属 (*Lactococcus*)、リューコノストック属 (*Leuconostoc*)、ストレプトコッカス属 (*Streptococcus*)、ラクトバシラス属 (*Lactobacillus*)、及びビフィドバクテリウム属 (*Bifidobacterium*) のうち、関連性のある 13 株を用いた乳製品スターター用微生物における酸生産へのスペクチノマイシンの影響を調査するために、1 件の試験が実施された。試験の中で最も感受性の高い株(ラクトバシラス・アシドフィラス (*Lactobacillus acidophilus*))に基づいた総合的無影響濃度は、400 ng/mL であった。この値は密度 (1.032) に関して補正すると 388 µg/mL に相当する。
15. スペクチノマイシンは FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)によって 1994 年に評価された。本委員会は毒性学的 ADI の設定を行わなかったが、微生物学的 ADI を 40 µg/kg 体重と定めた。
16. 薬物動態試験は牛及び豚を用いて実施された。

牛への筋肉内、静脈内及び皮下経路での 10mg スペクチノマイシン/kg 体重の投与後の、血中濃度曲線下面積(AUC)はそれぞれ 65、77 及び 77 µg・h/mL であった。筋肉内及び皮下投与の後 0.6 及び 1.1 時間目に、最高血中濃度到達時間( $t_{max}$ )の  $C_{max}$  値として、それぞれ 27 及び 20 µg/mL が得られた。

別の牛での試験では、 $^3H$ -スペクチノマイシン 15 mg/kg 体重/日の 5 日間皮下投与の後一日目では、尿及び糞中への排泄はそれぞれ投与量の 69%及び 8%に相当した。また投与後 15 日目には、それぞれ 77% 及び 8%に相当した。組織の総残留物含有量は最終投与から 1、5、10 及び 15 日目にと殺された牛において求められた。最終投与から 1 日後では、最大残留物濃度は腎臓(59,600 µg 相当/kg)においてみられ、次いで肝臓(32, 400 µg 相当/kg)、脂肪(1,270 µg 相当/kg)、及び筋肉(1,030 µg 相当/kg)の順であった。腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪における総残留物濃度は、投与後 5 日目ではそれぞれ 14,200、18,800、1,060 及び 360 µg 相当/kg、10 日目では 4,500、7,540、830 及び 360 µg 相当/kg、また 15 日目では 2,660、4,540、770 及び 290 µg 相当/kg であった。尿中で 8 種類の代謝物が特定され、そのうちスペクチノマイシンは全放射能の 63%を占めた。スペクチノマイシンは投与後 1、5、10 及び 15 日目の肝臓においてそれぞれ全放射能の 4.2、3.1、2.5 及び 3.4%を占め、また腎臓においては全放射能の 15.3、11.9、9.4 及び 6.6%を占めた。投与後 1 及び 5 日目において、スペクチノマイシンは肝臓中の抗菌活性を持つ残留物のうちそれぞれ 20.6%及び 22.5%、また腎臓中の抗菌活性を持つ残留物のすべてを占めた。筋肉及び脂肪中の残留物は特性解析を行うには少なすぎ、また微生物学的測定法の定量限界を下回った(約 100 µg/kg)。

豚に、スペクチノマイシン kg 体重(5 mg リンコマイシンと併用)の 10 mg を単回筋肉内投与し、投与後 0.4 時間目に血漿中  $C_{max}$  値として 28 µg/mL が  $t_{max}$  で得られ、また消失半減期は 1 時間であった。血漿中濃度は投与後 6 時間では 1 µg/mL 未満であり、また投与後 16 時間では 0.032 µg/mL 未満であった。豚に、濃度 44 mg/kg 飼料のスペクチノマイシンを 8 日間混餌投与した場合、血漿中のスペクチノマイシン濃度は HPLC 法の定量限界(0.1 µg/mL)を下回り、経口経路での吸収が低いことが示された。

豚を用いた別の試験において、10 mg スペクチノマイシン塩酸塩又は硫酸塩/kg 体重の筋肉内投与をで行うと、血中濃度曲線下面積(AUC)はそれぞれ 88.7 及び 107.6  $\mu\text{g}$  であった。それぞれの  $t_{\text{max}}$  である投与後 0.4 及び 0.45 時間目に、 $C_{\text{max}}$  値として 43.1 及び 47.7  $\mu\text{g/mL}$  が得られた。豚 2 頭は投与後 1、2、及び 5 日目にと殺され、腎臓及び投与部位のスペクチノマイシン残留物濃度を HPLC によって測定した。定量限界は 100  $\mu\text{g/kg}$  であった。塩酸塩ではなく硫酸塩が投与された場合、腎臓中のスペクチノマイシン濃度は一貫して高かった(約 20%)が、投与部位においては残留物量に明白な違いはなかった。

17. 牛に、20 mg スペクチノマイシン/kg 体重の静脈内投与を行った場合、最大血漿中濃度は 52~71  $\mu\text{g/mL}$  の範囲にあり、平均消失半減期は 1.2 時間であった。牛におけるスペクチノマイシンの薬物動態は筋肉内投与後と静脈内注射後とで類似しており(同等の AUC)、またリンコマイシンの存在による変化もみられなかった。牛への 22 mg<sup>3</sup>H-スペクチノマイシン/kg 体重での筋肉内投与の後、投与量の 56%は投与後 24 時間以内に尿中へ排泄された。
18. 豚への 44 mg<sup>3</sup>H-6'-メチル-スペクチノマイシンでの経口投与から 12 時間後、消化管中に 79%の放射能が残留し、0.05%が糞中から回収され、また 4.5%は尿中から回収された。10 mg/kg 体重での筋肉内投与から 24 時間以内で、投与放射能のうち 55%以上がそのままの形で尿中から回収された。豚に 10 mg/kg 体重のスペクチノマイシンの投与を行った別の試験では、HPLC 又は微生物学的測定法を用いて求められた血漿中濃度には統計学的有意差はみられず、スペクチノマイシンが投与後 8 時間までは血漿中の主要微生物学的活性成分であることが示された。
19. 反芻時期でない仔牛(non-ruminating calves)に、30 mg スペクチノマイシン/kg 体重/日の 5 日間連続筋肉内投与を行い、一群 4 頭を最終投与(5 回目)から 1、3、7、10、及び 14 日後にと殺した。組織試料は有効性が確認された紫外線(UV)検出による HPLC に基づいた分析法によって分析した。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪における平均スペクチノマイシン濃度は、最終投与から 1 日目でそれぞれ 6,410、106,100、1,150  $\mu\text{g/kg}$  及び 250  $\mu\text{g/kg}$  未満であった。これらの残留濃度はそれぞれ次の通りに消失した。最終投与から数えて 3 日目では 4,654、43,053、646  $\mu\text{g/kg}$  及び 200  $\mu\text{g/kg}$  未満、7 日目では 1,549、9,547、357  $\mu\text{g/kg}$  及び 28  $\mu\text{g/kg}$  未満、10 日目では 1,373、4,179、251  $\mu\text{g/kg}$  及び 28  $\mu\text{g/kg}$  未満、また 14 日目では 903、2,750、200  $\mu\text{g/kg}$  及び 27  $\mu\text{g/kg}$  未満であった。同じ休薬期間では、投与部位におけるスペクチノマイシン濃度は 19,200 から 1,310  $\mu\text{g/kg}$  まで消失した。
20. 一群 4 頭の牛に、15 mg スペクチノマイシン/kg 体重/日を 5 日間連続皮下投与し、牛を最終投与から 5、10、15、及び 20 日目の時点でと殺した。牛組織に関して定量限界(100  $\mu\text{g/kg}$ )を持つ HPLC を用いて組織中スペクチノマイシンが求められた。すべての時点において投与部位におけるスペクチノマイシン濃度は定量限界を下回った。スペクチノマイシン濃度は腎臓において最も高かった。投与後の平均濃度は 5、10、15、20 日目でそれぞれ 3,970、950、270 及び 160  $\mu\text{g/kg}$  であった。肝臓、筋肉及び脂肪における平均スペクチノマイシン濃度は投与後 5 日目では 280、230、及び 380  $\mu\text{g/kg}$ 、投与後 10 日目では 80、150、及び 140  $\mu\text{g/kg}$ 、投与後 15 日目では 100、130、及び 200  $\mu\text{g/kg}$ 、また投与後 20 日目では 100、130、及び 200  $\mu\text{g/kg}$  であった。

21. 別の試験において、牛に 15 mg/kg 体重/日の 5 日間皮下投与を行い、一群 4 頭を投与後 1、2、3、5、及び 10 日目にと殺した。組織中のスペクチノマイシン残留物は HPLC 及び微生物学的測定法によって求めた。最高スペクチノマイシン濃度は腎臓において認められ(投与から数えて 1、2、3、5、及び 10 日目でそれぞれ 17,900、9,420、6,750、4,340、及び 1,090 µg/kg)、また微生物学的活性を持つ残留物のすべてに相当した。肝臓中のスペクチノマイシン濃度(投与後 1、2、3、5、及び 10 日目でそれぞれ 1,180、670、540、550 及び 160 µg/kg)微生物学的活性を持つ残留物の 32%に相当した。筋肉中のスペクチノマイシン濃度(投与部位から離れた個所)は投与後 1、2、3、5、及び 10 目でそれぞれ 420、380、340、260、及び 120 µg/kg であり、また投与部位においては 1,970、1,230、1,050、780 及び 360 µg/kg であった。筋肉に関しては、濃度が微生物学的測定法の定量限界(2,000 µg/kg)を下回ったため、スペクチノマイシン残留物対微生物学的活性を持つ残留物との比率は評価できなかった。

22. 放射能残留消失試験において、豚は 7 日間にわたって約 2.8 mg スペクチノマイシン/kg 体重に相当する 44 mg<sup>3</sup>H-スペクチノマイシン(44 mg リンコマイシン併用)/kg 飼料を混餌投与され、一群 4 頭の集団が、投与後から数えて 0、1、3、7、及び 10 日目にと殺された。組織中の総残留物は凍結乾燥の前後に(すなわちトリチウム水に関する補正)液体シンチレーションカウンティング(LSC)によって求められた。投与直後の時点では、最高残留物濃度は腎臓でみられ、次いで肝臓、脂肪及び筋肉の順であった(それぞれ 635、238、155、及び 5 µg 相当/kg)。腎臓、肝臓、脂肪及び筋肉における総残留物濃度はそれぞれ投与後 1 日目では 460、138、135 µg 相当/kg 及び 5 µg 相当/kg 未満、投与後 3 日目では 240、100、168 µg 相当/kg 及び 5 µg 相当/kg 未満、投与後 7 日目では 65、60、170 µg 相当/kg 及び 5 µg 相当/kg 未満、また投与後 10 日目では脂肪(145 µg 相当/kg)を除いたすべての組織において 5 µg 相当/kg 未満であった。

別の試験において、仔豚は 1 日 2 回 20 mg スペクチノマイシン /kg 体重/日に相当するスペクチノマイシンを 5 日間混餌投与され、一群 4 頭が最終投与(10 回目)から数えて 1、3、7、10、及び 14 日目にと殺された。スペクチノマイシン濃度は有効性が確認された HPLC に基づいた分析法によって求められた。肝臓、腎臓、筋肉及び皮+脂肪におけるスペクチノマイシン濃度は投与後 1 日目ではそれぞれ 2,150、18,100、604 及び 694 µg/kg であった。これらの残留物濃度はそれぞれ次のように消失した。投与後 3 日目では 1,030 µg/kg、7,700 µg/kg、300µg/kg 未満及び 394µg/kg 未満、5 日目では 399 µg/kg、4,411 µg/kg、47 µg/kg 未満及び 250 µg/kg 未満、10 日目では 198 µg/kg 未満、1,899 µg/kg、47 µg/kg 未満及び 250 µg/kg 未満、また 14 日目では 198 µg/kg 未満、500 µg/kg 未満、300 µg/kg 未満及び 26 µg/kg 未満であった。

23. 豚への筋肉内投与による詳細試験が実施された。1 件の試験では、豚に 10 mg スペクチノマイシン/kg 体重/日及び 5 mg リンコマイシン/kg 体重/日の併用製品を 1 日当たり 3 回筋肉内投与した。豚はと殺し(1 時点あたり 3 頭)、また組織中残留物は、スペクチノマイシンに特に感受性が高い大腸菌株を用いた検出限界が 1,000 µg/kg である微生物学的測定法を用いて求められた。最終投与から 1 日後では、腎臓及び肝臓における平均残留物は 28,370 及び 1,360 µg/kg であり、筋肉及び脂肪における残留物は検出限界を下回った。腎臓における平均残留物は最終投与後 3 日目では 8,110 µg/kg、また 5 日目では 5,090 µg/kg ま

で消失した。最終投与後 3 日後の肝臓の 1 つの試料において、残留物は検出限界を下回り、他の二つの試料においてはそれぞれ 1,100 µg/kg 及び 1,960 µg/kg であった。その他の試験では、腎臓試料中のスペクチノマイシン残留物を求めるために HPLC サーモスプレー質量分光分析法が用いられた。腎臓試料は 10 mg/kg 体重の筋肉内投与を行った後、12、24、48 及び 96 時間後にと殺された一群 2 頭の豚から採取された。平均残留物濃度は、それぞれ 13,000、6,950、3,400 及び 1,300 µg/kg であった。2 つの試験から得られた結果の比較により、スペクチノマイシンは腎臓及び肝臓における微生物学的活性を持った残留物の約 25 及び 20%を占めることが示された。

24. ブロイラー鶏に、50 mg スペクチノマイシン/kg 体重/日相当含有飲料水により連続 5 日間連続飲水投与を行った後、一群 6 羽は投与後 1、4、7、11、及び 14 日目にと殺された。組織試料は UV 検出による HPLC に基づいた有効性が確認された手法を用いて分析された。鶏から採取された組織試料中のスペクチノマイシン濃度は、すべての時点において分析法の定量限界を下回った(肝臓及び腎臓においては 500 µg/kg、筋肉及び皮+脂肪においては 250 µg/kg)。
25. 別の試験において、鶏に約 100 mg スペクチノマイシン(及び 50 mg リンコマイシン)/kg 体重を 7 日間飲水投与し、その後一群 12 羽(6 群)が、投与後 0、0.25、0.5、1、2、4、及び 8 日目にと殺された。組織試料は UV 検出による HPLC に基づいた有効性が確認された手法によって分析された。投与直後の最も高いスペクチノマイシン濃度は皮+脂肪においてみられ、次いで腎臓、肝臓及び筋肉の順であった(それぞれ 2,850、1,950、433 及び 483 µg/kg)。皮+脂肪、腎臓、肝臓及び筋肉におけるスペクチノマイシン濃度は投与後 6 時間目では、1,680、1,390、383、及び 250 µg/kg、12 時間目では 1,317、967、267 及び 100 µg/kg、1 日目では 683、550、217 及び 133 µg/kg、2 日目では 571、683、150 µg/kg 及び 100 µg/kg 未満、4 日目では 240 µg/kg、100 µg/kg 未満、100 µg/kg 未満、及び 133 µg/kg、また 8 日目では 425 µg/kg、100 µg/kg 未満、100 µg/kg 未満及び 100 µg/kg 未満であった。
26. ブロイラーに、約 704 mg スペクチノマイシン/kg 体重(すなわち 1,000 mg/kg リンコマイシン対スペクチノマイシン、重量比 1 対 2 )を連続 7 日間飲水投与した。一群 18 羽が投与期間 3、5、及び 7 日目並びに投与後の休薬期間 1、3、5、7、10、及び 14 日目にと殺された。組織中の残留物は、スペクチノマイシンに対して感受性がある微生物学的測定法によって測定された。投与が終了した後、皮+脂肪、腎臓、肝臓、及び筋肉における残留物はそれぞれ 1 日目では 1,200 µg/kg 未満、44,300 µg/kg、5,500 µg/kg 及び 1,000 µg/kg 未満、3 日目では 1100 µg/kg 未満、14,900 µg/kg、2,800 µg/kg、及び 1,000 µg/kg 未満、5 日目では 1,100 µg/kg 未満、3,500 µg/kg、2,200 µg/kg 未満、及び 1,000 µg/kg 未満、7 日目では 1,000 µg/kg 未満、2,100 µg/kg、1,100 µg/kg 未満、及び 1,000 µg/kg、並びにこれ以降の時点においてはすべての関連組織において 1,000 µg/kg 未満であった。
27. 鶏における試験では、異なる投与量の投薬計画が用いられたため、スペクチノマイシン残留物と微生物学的活性を持った総残留物との関係性に関して確固とした結論を導くのは難しい。外挿によると鶏の肝臓において、スペクチノマイシンは投与後 24 時間目までは微生物学的活性を持った残留物の内 28 から 31%に相当し、また鶏の腎臓においては 10 から 30%に相当すると推定された。

28. 泌乳牛(2群、1日当たり30から35Lの乳汁を生産する泌乳中期の群、及び1日当たり17から20L生産する泌乳後期の群)に、30 mg スペクチノマイシン/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与を行い、乳汁試料は最終投与(5回目)から連続した10日間、1日2回ずつ(12時間間隔で)採取された。乳汁試料はUV検出によるHPLCに基づいた有効性が確認された手法によって分析された。泌乳中期牛において、平均スペクチノマイシン濃度は、12、24、及び36時間時の試料においてそれぞれ1,431(88から2,077の間) µg/kg、439(213から899の間) µg/kg、及び100(100未満から130の間) µg/kg 未満であった。泌乳後期牛では、平均スペクチノマイシン濃度は12、24、及び36時間時の試料においてそれぞれ1,748(1,133から2,109の間)、469(308から621の間)、及び121(100未満から156の間) µg/kg あった。48時間時及びそれ以降の時点に泌乳中期及び後期牛から採取されたすべての乳汁試料が含有するスペクチノマイシン濃度は100 µg/kg を下回った。
29. 別の試験において、牛12頭に20 mg スペクチノマイシン/kg 体重/日を筋肉内投与した後に静脈内投与を4日間行った。乳汁中の残留物は検出限界を700 µg/kg とする微生物学的測定法を用いて求められた。乳汁試料は投与後0から120時間目まで分析された。各注射後24時間まで残留物は定量限界を下回った。乳汁に関するデータはスペクチノマイシン残留物対微生物学的活性を持った総残留物との比率の推定を可能にするものではなかったが、スペクチノマイシンがマーカー残留物として適切であること、また乳汁中の残留物の相当量を占めることが確認された。これらの試験は異なったプロトコルを用いて実施されたが、これらのデータはスペクチノマイシンがすべての乳汁中の抗菌活性を持つ残留物であることを結論付けるに十分であると考えられた。
30. JECFA は第32回会合において、CVMP に対して提出されたデータと同じものを評価し、以下のMRL を定めた。すべての関連性がある標的動物種において、肝臓では2,000 µg/kg、腎臓では5,000 µg/kg、筋肉では500 µg/kg、皮+脂肪では2,000 µg/kg、乳汁では200 µg/kg、及び卵では2,000 µg/kg である。
31. スペクチノマイシン残留物の検出に関する複数の分析法がISO78/2形式で記述されている。そのうち一つの手法は勾配溶離によるカラム抽出後の酸化及びo-フタルアルデヒドとの誘導体化を用いた蛍光検出による定量を可能にするHPLC法である。その特異性は十分であり、この分析法では7つの他の抗生物質の残留物による干渉はなかった。定量限界は牛、豚及び鶏の筋肉において100 µg/kg、牛の脂肪において100 µg/kg、豚の皮+脂肪において250 µg/kg、鶏の皮+脂肪において100 µg/kg、牛の肝臓において100 µg/kg、豚及び鶏の肝臓において1,000 µg/kg、牛の腎臓において100 µg/kg、豚の腎臓において2,500 µg/kg、並びに鶏の腎臓において2,000 µg/kg であった。いくつかの組織では、定量限界値での中間精度に関する情報はなかった。別のHPLC法は、ジニトロフェニルヒドラジンによる誘導体化に続いてUV検出による定量を行うものである。特異性は十分であり、この分析法ではゲンタマイシン及びリンコマイシンの残留物による干渉はなかった。定量限界は牛、豚、鶏の肝臓及び腎臓において500 µg/kg、牛の脂肪並びに豚及び鶏の皮+脂肪において250 µg/kg、牛の筋肉において150 µg/kg、豚の筋肉において300 µg/kg、鶏の筋肉において250 µg/kg、また牛の乳汁において100 µg/kg であった。HPLC 及び大気

圧化学イオン化 (APCI) 衝突誘起解離 (CID) 質量分析 (MS) (APCI-CID-MS) を用いた確認法の記述もあった。この手法に利用できる限られた妥当性検証データは牛の腎臓に関する定量限界が 100 µg/kg であることを示した。

## 結論及び提言(原文 p.8)

以下のことを検討した。

- ・ 微生物学的 ADI は 40 µg/kg 体重 (すなわち一人当たり 2, 400 µg/kg 体重/ヒト) と定められた
- ・ スペクチノマイシンはマーカー残留物であると特定され、また投与終了から 5 日目までは牛の肝臓及び腎臓におけるスペクチノマイシンは、それぞれ抗菌活性を持った総残留物の 20% 及び 100% に相当する。筋肉及び脂肪中の残留物は組織中の比率を求めるには少なすぎた。
- ・ 豚及び鶏に関するデータの確実性は低かったが、スペクチノマイシンは肝臓及び腎臓において少なく見積もっても抗菌活性を持つ総残留物の約 20% に相当すると推定できた。筋肉及び脂肪中の残留物は組織中の比率を求めるには少なすぎた。
- ・ スペクチノマイシンは乳汁に関しては適切なマーカー残留物であり、抗菌活性を持つ残留物のすべてに相当した。
- ・ 標的動物種の可食部位及び牛乳汁中のマーカー残留物を測定するための有効性が確立されたルーチン分析法が利用可能である。
- ・ 消費者摂取量が ADI を上回ることになるため、JECA によって定められた MRL を使用し続けることはできない。
- ・ 乳製品スターター生物の最も感受性の高い株 (ラクトバシラス・アシドフィリス) に関する無影響量は 388 µg/kg と定められた。

動物用医薬品委員会は下記の表に従って牛の乳汁に関してスペクチノマイシンの理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 I へ盛り込むことを提案する。

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
スペクチノマイシン	スペクチノマイシン	牛	300 µg/kg 500 µg/kg 1,000 µg/kg 5,000 µg/kg 200 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓 乳汁	
		豚、鶏	300 µg/kg 500 µg/kg 1,000 µg/kg 5,000 µg/kg	筋肉 皮+脂肪 肝臓 腎臓	

これらの MRL の値に基づいて豚肉、乳汁及び卵を考慮した際の一日常常の摂取量は、ADI の約 91% に相当する。

スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 2000）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性試験 (様々な経路)	マウス、ラット、イス	記載なし	様々な経路での投与において低い ラット: LD <sub>50</sub> >5,000 mg/kg 体重 イス: 単回投与量 270 mg/kg 体重までは毒性の兆候なし
反復投与試験 (様々な経路)	記載なし	記載なし	筋肉内投与の際には刺激性である
90 日間亜急性毒性試験 (強制給餌)	TUC/SPD ラット	100、300、1,000 mg/kg 体重/日 (スペクチノマイシン: リンコマイシン = 1:1 の混合物)	NOEL=100 mg/kg 体重/日 (50 mg スペクチノマイシン/kg 体重/日に相当する) 臨床学的パラメーターへの微小な変化が投与量 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日の投与群においてみられたが、これらは病理変化と関連するものではなかった
28 日間亜急性経口毒性試験 (ゼラチンカプセル経由)	ビーグル犬	100、250、500、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日	NOEL=750 mg/kg 体重/日 (1,000 mg/kg 体重/日の投与群において軟便 (soft feces) の増加がみられたため)
90 日間亜急性経口毒性試験 (ゼラチンカプセル経由)	ビーグル犬	0、100、300、又は 1,000 mg/kg 体重/日 (スペクチノマイシン: リンコマイシン = 1:1 の混合物)	NOEL=100 mg/kg 体重/日 (50 mg スペクチノマイシン/kg 体重/日に相当する)
3 世代繁殖試験 (飼料による経口投与)	SD ラット	0、100、200、400 mg/kg 体重/日相当	繁殖毒性なし NOEL=100 mg/kg 体重/日 (肝細胞への変化、特に言えば細胞原形質中の塊状の好塩基性物質 (clumped basophilic material in the cytoplasm) 及び肝細胞膨張 (hepatocellular swelling) が F <sub>1b</sub> 世代の複数個体においてみられた)
発生毒性試験 (腹腔内投与)	ICR マウス	0、400、1,600 mg/kg 体重/日 (妊娠 7 から 12 日目まで)	催奇形性なし 胎児毒性なし
発生毒性試験 (経口投与)	妊娠した TUC/SPD マウス	0、100、300 mg/kg 体重/日	催奇形性なし 胎児毒性なし
発生毒性試験 (経口投与)	妊娠した SD マウス	0、100、300、1,000、3,000 mg/kg 体重/日 (妊娠 6 から 15 日目まで)	催奇形性なし 胎児毒性なし
発生毒性試験	ラット	0、400、1,600 mg/kg 体重/日 (腹腔内投与) 0、100、300 mg/kg 体重/日 (皮下投与)	催奇形性なし

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
発生毒性(皮下投与)	ウサギ	150、300 mg/kg 体重/日 (妊娠 8 から 18 日目まで)	催奇形性なし (150 及び 300 mg/kg 体重/日での皮下投与を受けると産子数及び胎児の体重が減少したが、催奇形性の証拠はなかった)
発達毒性(筋肉内投与)	ウサギ	0、100、300 mg/kg 体重/日 0、100 mg/kg 体 重/日	催奇形性なし
複数世代繁殖試験	ラット	最大で 400 mg/kg 体重/日	繁殖パラメーターへの悪影響なし 肝細胞への変化、特に言えば細胞原形質中の塊状の好塩基性物質( <i>clumped basophilic material in the cytoplasm</i> )及び肝細胞膨張( <i>hepatocellular swelling</i> )が F <sub>1b</sub> 世代の複数個体においてみられた NOEL=100 mg/kg 体重/日 ( <i>in vitro</i> 試験に基づく)
変異原性(遺伝子突然変異)	ネズミチフス菌 (TA98a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535、 TA1537、TA1538 株) チャイニーズハム スター卵巣細胞株 (CHO-K1-BH4、 AS52)	記載なし	変異原性なし
変異原性(UDS 試験)	初代ラット肝細胞	記載なし	変異原性なし
変異原性(染色体異常試験)	ヒトリンパ球	記載なし	変異原性なし
変異原性試験( <i>in vivo</i> 骨髄小核試験)	SD ラット	750、1,500、 3,000 mg/kg (24 時間間隔で 2 回に分けて腹 腔内投与により 投与)	変異原性なし(多染性小核赤血球の事例の増加なし)
変異原性試験( <i>in vivo</i> 骨髄小核試験)	CD-1 マウス	最大で 2,500 mg/kg 体重(腹 腔内投与)	変異原性なし(多染性小核赤血球の事例の増加なし)
発がん性試験	-	-	該当する試験なし (変異原性試験での陰性結果、警告部分構造の欠如( <i>absence of structurally-altering features</i> )、及び反復毒性試験において前腫瘍性病変がみられなかったため、発がん性試験の必要性はないと考えられた)
慢性毒性試験	-	-	該当する試験なし
その他			

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
			<p>ADI:</p> <p>微生物学的 ADI=40 µg/kg 体重  (第 38 回 JECFA 会合において構築された式と最も感受性が高い細菌株(ビフィドバクテリウム属)の植  菌密度 10<sup>6</sup> での MIC 最頻値を用いて算出された)</p> <p>毒性学的 ADI=0.25 mg/kg 体重  (ラット及びイヌにおける 90 日間試験での最小  NOEL=50 mg/kg 体重、安全係数に 200 を用  いた)</p> <p>MRL :</p> <p>牛</p> <p>筋肉=300 µg/kg  脂肪=500 µg/kg  肝臓=1,000 µg/kg  腎臓=5,000 µg/kg  乳汁=200 µg/kg</p> <p>豚、鶏</p> <p>筋肉=300 µg/kg  皮+脂肪=500 µg/kg  肝臓=1,000 µg/kg  腎臓=5,000 µg/kg</p>

**略称**

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
APCI-CID-MS	Atmospheric Pressure Chemical Ionization Collision Dissociation Mass Spectrometry	大気圧化学イオン化衝突誘起解離質量分析
AUC	Areas Under the Curves	血中濃度曲線下面積
CF1	Correction Factor 1	補正係数 1
CF2	Correction Factor 2	補正係数 2
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
C <sub>max</sub>	Maximum Concentration	最高濃度
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	50% Lethal Dose	半数致死量
LSC	Liquid Scintillation Counting	液体シンチレーションカウンティング
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	Minimum Inhibitory Concentration required to inhibit growth of 50% of organisms	50%の菌株の生育を阻止した最小発育阻止濃度
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
t <sub>max</sub>	Maximum Drug Concentration Time	最高血中濃度到達時間
UDS	Unscheduled DNA Synthesis	不定期 DNA 合成
UV	Ultra Violet	紫外線
WHO	World Health Organization	世界保健機関

## スペクチノマイシン 評価書和訳と情報整理

EMEA 2001

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500015987.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015987.pdf)

Committee for Veterinary Products, Spectinomycin, Summary Report (4), 2001



## スペクチノマイシン 評価書和訳と情報整理 EMEA (2001) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1).....	123
スペクチノマイシン(原文 p.1).....	123
概要報告(4)(原文 p.1) .....	123
結論及び提言(原文 p.3).....	125
スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 2001) .....	127
略称.....	127

## 原文 目次

原文ページ

動物用医薬品委員会 .....	1
スペクチノマイシン .....	1
概要報告(4) .....	1
結論及び提言 .....	3
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS .....	1
SPECTINOMYCIN .....	1
SUMMARY REPORT(4) .....	1
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION .....	3

## 動物用医薬品委員会(原文 p.1)

### スペクチノマイシン(原文 p.1)

#### 概要報告(4)(原文 p.1)

1. スペクチノマイシンはストレプトマイセス・スペクタビリス (*Streptomyces spectabilis*) によって生産されるアミノサイクリトール抗生物質である。スペクチノマイシンは微生物リボソームの 30S サブユニットに結合し、タンパク質合成の翻訳を阻害することによってその静菌効果を発揮する。スペクチノマイシンは牛、羊、豚、及び家禽の様々な腸内、呼吸器及びその他の感染症の治療に経口及び筋肉内経路でしばしばリンコマイシンと併用して使用される。泌乳牛を含めた牛において、製品は筋肉注射により 30 mg/kg 体重/日の投与量、又は皮下投与により 15 mg/kg 体重/日の投与量でどちらのケースでも 5 日間連続して投与される。豚においてスペクチノマイシンは飼料中に 22 mg/kg 飼料の割合で 21 日間連続、もしくは筋肉内投与により 11 mg/kg 体重/日の濃度で投与される。鶏においてスペクチノマイシンは飲料水及び給餌により 100 mg/kg 体重/日に相当する投与量で 3 から 7 日間にわたって経口投与される。

以前に動物用医薬品委員会 (CVMP) によって、微生物学的一日摂取許容量 (ADI) として 40 µg/kg (すなわち 2,400 µg/ヒト) が定められた。塩酸塩及び硫酸塩はその急性毒性及び薬物動態が類似しているため、スペクチノマイシン塩基に関する単一の最大残留物基準値 (MRL) は正当である。

スペクチノマイシンは現在、以下の表に従って理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 I に盛り込まれている。

薬理的有効成分	マーカ―残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
スペクチノマイシン	スペクチノマイシン	牛、豚、鶏	1,000 µg/kg 5,000 µg/kg 300 µg/kg 500 µg/kg	肝臓 腎臓 筋肉 脂肪	
		牛	200 µg/kg	乳汁	

スペクチノマイシンは同様に現在、以下の表に従って理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 III に盛り込まれている。

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
スペクチノマイシン	スペクチノマイシン	羊	2,000 µg/kg 5,000 µg/kg 300 µg/kg 500 µg/kg	肝臓 腎臓 筋肉 脂肪	暫定 MRL は 2002年1月1 日に期限が切 れる 食用の乳汁を 生産する動物 においては使 用してはいけ ない
		鶏	200 µg/kg	卵	

本評価は羊に関して提出された追加データに関してのみ対処するものである。

- 薬物動態データからヒト及び動物における経口経路による吸収が低いことが示されたが、筋肉内投与後には迅速かつ広範にわたっていた。イヌへの 100 及び 500 mg/kg 体重での経口投与の後、平均最高血清中濃度はそれぞれ約 22 µg/mL 及び 80 µg/mL であった。スペクチノマイシンは血清又は乳汁中において、タンパク質に広く結合するものではない。血漿排出半減期には経口、筋肉内及び静脈内投与された場合、種によって(羊、牛、イヌ、ヒト)1～3 時間の幅がある。現在あるデータはスペクチノマイシンが動物及びヒトにおいて広範に代謝されるものではないことを示唆する。
- 羊への筋肉内、静脈内及び皮下経路での 10 mg スペクチノマイシン(5 mg リンコマイシン併用)/kg 体重での投与の後、血中濃度曲線下面積(AUC)はそれぞれ 71 及び 73 µg・h/mL であった。筋肉内投与後、すべての投与量は生体利用可能な状態にあり、血中最高濃度(C<sub>max</sub>)の値は 23 µg/mL、また最高血中濃度到達時間(t<sub>max</sub>)は 0.8 時間であった。
- 羊に 30 mg スペクチノマイシン/kg 体重/日を連続 5 日間筋肉内投与し、一群 4 頭が最終投与(5 回目)から 1、3、7、10、14、及び 18 日目にと殺された。組織試料中のスペクチノマイシン濃度は比色分析による高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に基づいた有効性が確立された手法によって求められた。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪における平均スペクチノマイシン濃度は、最終投与から 1 日目ではそれぞれ 4,780、100,000、434 及び 610 µg/kg であった。これらの残留物濃度は以下のように消失していった。最終投与から 3 日目では 3,179、47,419、253 µg/kg 及び 250 µg/kg 未満、7 日目では 1,242 µg/kg、10,314 µg/kg、65 µg/kg 未満、及び 119 µg/kg 未満、10 日目では 903 µg/kg、3,890 µg/kg、65 µg/kg 未満、及び 119 µg/kg 未満、14 日目では 834 µg/kg、1,754 µg/kg、65 µg/kg 未満、及び 461 µg/kg、また 18 日目では 500 µg/kg 未満、781 µg/kg、65 µg/kg 未満、及び 119 µg/kg 未満であった。同じ休薬期間をかけると同投与部位(5 回目)における筋肉組織のスペクチノマイシン濃度は 16,300 から 168 µg/kg まで消失した。最大、最小、及び平均スペクチノマイシン濃度が報告されたが、その他の生データは提示されなかった。

他の試験において、羊に 10 mg スペクチノマイシン/kg 体重(5 mg リンコマイシンと併用)による静脈内投与を行い、その 3 週間後に筋肉内投与を行った。一群 5 頭の羊を、2 回目の投与から 8 時間、7、14、及び 21 日後にと殺した。組織中のスペクチノマイシン濃度は HPLC によって求めた。投与後 8 時間時のスペクチノマイシン最高濃度は腎臓で認められ、次いで肝臓、筋肉及び脂肪で認められた(それぞれ 12,000、630、288、及び 194 µg/kg)。投与後 7 日目のスペクチノマイシン濃度は腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪においてそれぞれ 514、104、40 µg/kg 未満及び 40 µg/kg 未満、14 日目ではそれぞれ 96、72、40 µg/kg 未満及び 40 µg/kg 未満、並びに 21 日目ではすべての組織において 40 µg/kg 未満であった。

5. 新しい試験では、羊に 1 日当たり 10 mg スペクチノマイシン及び 5.5 mg リンコマイシン/kg 体重を連続 3 日間投与した。羊は投与後 0、1、2、5、及び 15 日目にと殺した。スペクチノマイシン濃度及び総抗菌性残留物はそれぞれ HPLC 及び微生物学的測定法によって求められた。腎臓における平均スペクチノマイシン濃度は、投与後 0、1、2、5、及び 15 日目ではそれぞれ 8,270、5,360、3,580、3,050、及び 130 µg/kg であった。肝臓における平均スペクチノマイシン濃度は投与後 0、1、2、5、及び 15 日目ではそれぞれ 490、368、324、178、及び 51 µg/kg であった。筋肉における平均スペクチノマイシン濃度は投与後 0、1 日目ではそれぞれ 136 及び 55 µg/kg であり、それ以降の時点では検出されなかった。脂肪における平均スペクチノマイシン濃度は投与後 0、1 日目ではそれぞれ 66 及び 37 µg/kg であり、それ以降の時点では検出されなかった。

羊の腎臓において投与後 5 日目までは、スペクチノマイシンが抗菌活性を持つ総残留物の 80%に相当した。肝臓、筋肉及び脂肪におけるスペクチノマイシン濃度は組織中の比率を求めるには少なすぎた。

6. 羊の組織及び乳汁中のスペクチノマイシンを求めるための残留物の誘導體化及び紫外線(UV)検出による HPLC に基づいた分析法は、欧州共同体における医薬品管理規則の第 6 巻 (Volume VI of the Rules Governing Medicinal Products in the European Community) の要件に則して有効性が確認されており、また ISO78/2 の形式に則って提出された。この手法の定量限界は肝臓において 500 µg/kg、腎臓において 1,000 µg/kg、筋肉において 100 µg/kg、脂肪において 100 µg/kg 及び羊の乳汁中においては 100 µg/kg であった。

## 結論及び提言(原文 p.3)

以下のことを考慮し、

- 微生物学的 ADI は既に 40 µg/kg 体重(すなわち一人当たり 2,400 µg/kg 体重/ヒト)と定められた。
- スペクチノマイシンはマーカー残留物であると特定され、また投与終了から 5 日目まではスペクチノマイシンが羊の腎臓における抗菌活性を持った総残留物のうち約 80%に相当した。肝臓、筋肉及び脂肪中の残留物はそれら組織中の比率を求めるには少なすぎた。
- 羊の組織におけるスペクチノマイシンの体内動態は牛、豚及び鶏の組織においてみられるものと類似しているため、羊の組織に関する完全な MRL はその他の動物種に関する附属書 I への盛り込みと一致

する形で提案することが可能である。

- ・ 関連性のある羊の組織中のスペクチノマイシンを測定するための有効性が確認できるルーチン分析法が利用可能である。

動物用医薬品委員会は下記の表に従って牛乳汁に関してスペクチノマイシンの理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 I へ盛り込むことを提案する。

薬理的有効成分	マーカ―残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
スペクチノマイシン	スペクチノマイシン	羊	300 µg/kg 500 µg/kg 1,000 µg/kg 5,000 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	食用の乳汁を 生産する動物 において使用 するものでは ない

これらの MRL の値及び平均残留物 (MR) : 総残留物 (TR) の比 (すなわち羊の腎臓では 80%、牛及び羊の可食組織では 20%、乳汁中では 100%) に基づき、総残留物の最大一日摂取量は ADI の約 70% に相当する。

## スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 2001）

該当する試験なし

ADI:

微生物学的 ADI=40 µg/kg 体重/日（すなわち 2,400 µg/kg 体重/ヒト）

MRL: 羊

筋肉=300 µg/kg

脂肪=500 µg/kg

肝臓=1,000 µg/kg

腎臓=5,000 µg/kg

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
AUC	Areas Under the Curves	血中濃度曲線下面積
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
C <sub>max</sub>	Maximum Concentration	最高濃度
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ISO	International Organization for Standardization	国際標準機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物 専門家会議
MR	Mean Residue	平均残留物
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
TR	Total Residue	総残留物
WHO	World Health Organization	世界保健機関
t <sub>max</sub>	Maximum Drug Concentration Time	最高血中濃度到達時間



## スペクチノマイシン 評価書と訳と情報整理

EMEA 2002

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500015986.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015986.pdf)

Committee for Veterinary Products, Spectinomycin (Extension to all food producing species),  
Summary Report (5), 2002



## スペクチノマイシン 評価書和訳と情報整理 EMEA (2002) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1) .....	133
スペクチノマイシン(原文 p.1) .....	133
概要報告(5)(原文 p.1) .....	133
結論及び提言(原文 p.2) .....	134
スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 2002) .....	136
略称.....	136

## 原文 目次

原文ページ

動物用医薬品委員会 .....	1
スペクチノマイシン .....	1
概要報告(5) .....	1
結論及び提言 .....	2

COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS .....	1
SPECTINOMYCIN (Extension to all food producing species) .....	1
SUMMARY REPORT(5) .....	1
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION .....	2

動物用医薬品委員会(原文 p.1)

スペクチノマイシン(原文 p.1)

概要報告(5)(原文 p.1)

1. スペクチノマイシンはアミノサイクリトール抗生物質であり、現在は以下の表に従って理事会規則(EEC) No. 2377/90 の附属書 I に盛り込まれている。

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
スペクチノマイシン	スペクチノマイシン	牛	300 µg/kg 500 µg/kg 1,000 µg/kg 5,000 µg/kg 200 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓 乳汁	
		豚、鶏	300 µg/kg 500 µg/kg 1,000 µg/kg 5,000 µg/kg	筋肉 皮+脂肪 肝臓 腎臓	

2. スペクチノマイシンは同様に現在、以下の表に従って理事会規則(EEC) No. 2377/90 の附属書 III に盛り込まれている。

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
スペクチノマイシン	スペクチノマイシン	羊	300 µg/kg 500 µg/kg 2,000 µg/kg 5,000 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	暫定 MRL は 2002年1月1 日に期限が切 れる 食用の乳汁を 生産する動物 においては使 用してはいけ ない
		鶏	200 µg/kg	卵	

最近になって羊属に関する最終的な MRL が提案された。提案された最終的な MRL には現行の暫定的 MRL と同じ値に加えて、羊の乳汁に関する MRL として 200 µg/kg が含まれる。鶏卵に関する最終的な MRL は提案されなかった。

3. 動物に生じる疾病、特にマイナーな動物種で生じる疾病を治療するための医薬品の種類が不十分であるという懸念を受けて、動物用医薬品委員会(CVMP)は MRL の設定に関するリスク評価アプローチの見直しを実施し、また動物由来の食品における動物用医薬品中の残留物に関するリスク分析アプローチに関する指針書(Note for Guidance on Risk Analysis Approach for Residues of Veterinary Medicinal Products in Food of Animal Origin)(EMEA/CVMP/187/00-FINAL)を適用した。指針書はすべての食料生産動物種への MRL の推定を可能にし、相同又は僅かに違う MRL(すなわち、MRL の値は通常同じ桁数を持つ)が牛(又は羊)、豚及び鶏(又は家禽)に関して定められた。
4. 既に設定されたスペクチノマイシンに関する MRL は上記の基準を満たしている。羊の肝臓に関する高い MRL の値を除き、既存の MRL は同一の値であった。よって、羊を除いたすべての食料生産動物への同一の MRL 値を適用する形になる MRL の拡張を提案することは現行の MRL 値を保つことになり、適切であると考えられる。
5. 牛の可食組織、羊及び豚、鶏並びに牛及び羊の乳汁におけるスペクチノマイシン残留物をモニタリングするための分析法が利用可能である。この手法の適用性の評価により、他の動物種の組織及び乳汁への外挿には問題がないことが示唆された。

## 結論及び提言(原文 p.2)

以下のことを考慮し、

- ・ スペクチノマイシンに関する微生物学的 ADI は以前 2,400 µg/ヒトと定められた
- ・ 牛、羊、及び豚の種及び鶏において MRL は既に定められた。羊の肝臓に関する高い値の MRL を除き、これらの MRL は相同である
- ・ 可食組織及び乳汁中の残留物をモニタリングするための分析法が利用可能である

動物用医薬品委員会は下記の表に従って牛乳汁に関してスペクチノマイシンの理事会規則(EEC) No. 2377/90 の附属書 I へ盛り込むことを提案する。

薬理的有効成分	マーカ―残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
スペクチノマイシン	スペクチノマイシン	羊以外の すべての 食科生産 動物	300 µg/kg 500 µg/kg 1,000 µg/kg 5,000 µg/kg 200 µg/kg	筋肉* 脂肪** 肝臓 腎臓 乳汁	食用の卵を生 産するための 動物へは適用 されない
		羊	300 µg/kg 500 µg/kg 2,000 µg/kg 5,000 µg/kg 200 µg/kg	筋肉* 脂肪** 肝臓 腎臓 乳汁	

\* 魚類に関してこの MRL は「自然状態の比率における筋肉及び皮」と関連付けられる

\*\* 豚及び家禽に関してこの MRL は「自然状態の比率における皮と脂肪」と関連付けられる

上記で提案されたように MRL のすべての食科生産動物種への拡張は、消費者摂取量が ADI の 70% を超えない結果になると推定された。

## スペクチノマイシンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 2002）

該当する試験なし

ADI:

微生物学的 ADI=40 µg/kg 体重/日（すなわち 2,400 µg/kg 体重/ヒト）

MRL:

羊以外のすべての食科生産動物

筋肉=300 µg/kg

脂肪=500 µg/kg

肝臓=1,000 µg/kg

腎臓=5,000 µg/kg

乳汁=200 µg/kg

羊

筋肉=300 µg/kg

脂肪=500 µg/kg

肝臓=2,000 µg/kg

腎臓=5,000 µg/kg

乳汁=200 µg/kg

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物 専門家会議
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
WHO	World Health Organization	世界保健機関