

(案)

動物用医薬品評価書

ジョサマイシン

2012年9月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況等	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態試験	6
(1) 薬物動態試験 (マウス・吸収)	6
(2) 薬物動態試験 (マウス・吸収、分布)	6
(3) 薬物動態試験 (ラット・吸収、分布、排泄)	7
(4) 薬物動態試験 (豚・吸収)	9
(5) 薬物動態試験 (豚・分布)〈参考データ〉	9
(6) 薬物動態試験 (鶏・吸収)	10
(7) 薬物動態試験 (鶏・分布)	10
(8) 薬物動態試験 (ぶり・吸収、分布①)	11
(9) 薬物動態試験 (ぶり・吸収、分布②)	12
(10) 薬物動態試験 (ヒト)	12
(11) 代謝物	13
2. 残留試験	14
(1) 残留試験 (豚)	14
(2) 残留試験 (鶏)	16
(3) 残留試験 (ぶり)	19
3. 遺伝毒性試験	21
4. 急性毒性試験	22
5. 亜急性毒性試験	23
(1) 5週間亜急性毒性試験 (ラット)	23
(2) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(3) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ、プロピオン酸ジョサマイシン)〈参考データ〉	26

1	6. 慢性毒性及び発がん性試験	26
2	7. 生殖発生毒性試験	26
3	(1) 発生毒性試験 (マウス)	26
4	(2) 発生毒性試験 (ラット)	26
5	8. 対象動物を用いた安全性試験	27
6	(1) 14 日間安全性試験 (豚)	27
7	(2) 14 日間安全性試験 (鶏)	27
8	(3) 7 日間安全性試験 (ぶり)	27
9	9. 微生物学的影響に関する試験	27
10	(1) <i>in vitro</i> の MIC に関する知見	27
11	(2) 臨床分離菌に対する MIC	27
12	10. その他	29
13	(1) 抗原性試験 (モルモット)	29
14	(2) 局所刺激性試験 (ウサギ)	29
15		
16	III. 食品健康影響評価	29
17	1. EMEA の評価について	29
18	2. 毒性学的 ADI について	30
19	3. 微生物学的 ADI について	30
20	4. ADI の設定について	31
21		
22	▪ 検査値等略称	32
23	▪ 参照	33
24		
25		

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2010年 2月 15日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安0215第85号）
2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 9月 11日 第59回肥料・飼料等専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	上安平 冽子
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	石井 克枝
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*：2011年1月13日から

4

5 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2011年10月1日から)

唐木 英明（座長）
津田 修治（座長代理）
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 戸塚 恭一
今井 俊夫 細川 正清
江馬 眞 宮島 敦子
桑形 麻樹子 山中 典子
下位 香代子 吉田 敏則

6

7

1
2 要約
3

4 マクロライド系の抗生物質である「ジョサマイシン」(CAS No. 16846-24-5) について、
5 EMEA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

6 評価に用いた試験成績は、薬物動態試験 (マウス、ラット、豚、鶏及びぶり)、残留試験
7 (豚、鶏及びぶり)、遺伝毒性試験、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験
8 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (マウス及びラット)、微生物学的影響に関する試
9 験等の成績である。

10 以下、審議後作成。
11
12

DRAFT

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤（動物用医薬品）

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ジョサマイシン

7 英名：Josamycin

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：[(2S,3S,4R,6S)-6-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[[[(4R,5S,6S,7R,9R,10R,11E,13E,16R)
12 -4-acetyloxy-10-hydroxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-2-oxo-7-(2-oxoethyl)-1-oxacycl
13 ohexadeca-11,13-dien-6-yl]oxy]-4-(dimethylamino)-5-hydroxy-2-methyloxan-3-yl
14]oxy-4-hydroxy-2,4-dimethyloxan-3-yl]3-methylbutanoate

15

16 CAS (No. 16846-24-5)

17 英名：Leucomycin V 3-acetate 4^B-(3-methylbutanoate)

18

19 4. 分子式

20 C₄₂H₆₉NO₁₅

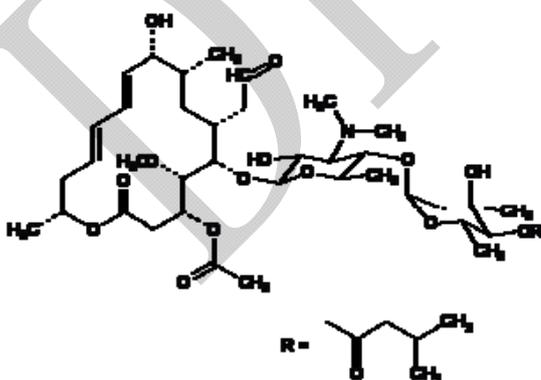
21

22 5. 分子量

23 827.99

24

25 6. 構造式



26

(参照 2 [MERCK INDEX])

27 7. 使用目的及び使用状況等

28 ジョサマイシンは土壌中の放線菌の一種である *Streptomyces narbonensis var*
29 *josamyceticus* から産生された 16 員環のマクロライド系抗生物質で、グラム陽性球菌及
30 びマイコプラズマに対し活性を有する。ジョサマイシンは、他のマクロライド系抗生物

1 質同様、細胞質のリボソームサブユニットに作用する。(参照 3、4) (参考資料 1 [EMEA pigs]
2 参考資料 2 [EMEA CHIKIN] p1、p5)

3 日本では、動物用医薬品として、豚のマイコプラズマ性肺炎及び鶏（産卵鶏を除く）
4 の呼吸器性マイコプラズマ病を適応症とした飼料添加剤、並びにスズキスズキ目魚類の
5 レンサ球菌症を適応症とした飼料添加剤が承認されている。

6 海外では、豚及び鶏のマイコプラズマ及びグラム陽性球菌による慢性呼吸器疾患等の
7 予防及び治療に使用されている。(参照 3) (参考資料 1 [EMEA PIG] p1)

8 ヒト用医薬品としては、ブドウ球菌属、レンサ球菌属等による感染症の治療にジョサ
9 マイシンの錠剤及びジョサマイシンプロピオン酸エステルシロップ剤が使用されてい
10 る。

11 なお、ジョサマイシンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されてい
12 る。

13 II. 安全性に係る知見の概要

14 本評価書は、EMEA 評価書及び動物用医薬品承認時の試験成績等をもとに毒性に関す
15 る主な知見を整理した。

16 検査値等略称は別紙に記載した。

17 1. 薬物動態試験

18 (1) 薬物動態試験（マウス・吸収）

19 マウス（ICR-JCL 系、雄）にジョサマイシンを経口投与（200 mg(力価)/kg 体重）し、
20 血漿中濃度をバイオアッセイにより測定したところ、投与 15 分後に C_{max} に達した。

21 (参照 5) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要: (3) 生体内運命に関する試験] p33)

22 専門委員コメント

23 参考資料 2 の P 1 1 をみると 1/4 時間（15 分）以前の時間に血中濃度を測定していな
24 いので 15 分後に C_{max} という表現は正しくありません。

25 (2) 薬物動態試験（マウス・吸収、分布）

26 マウス（ICR-JCL 系、雄 4 匹）に ³H-ジョサマイシンを経口投与（200 mg(力価)/kg
27 体重）し、投与 1 及び 3 時間後の血液及び組織中分布を放射活性の測定及びバイオアッ
28 セイにより調べた。

29 バイオアッセイによる体内分布を表 1 に示した。

30 放射活性の測定では、血中濃度は、投与 1 及び 3 時間後にそれぞれ 22.9 及び 53.4
31 $\mu\text{g/mL}$ であった。

32 ¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

1 専門委員コメント

2 参考資料2のP 12 をみると投与1時間後と3時間後しか測定していないので1時
3 間後に Cmax という表現は正しくありません。

4
5 バイオアッセイによる結果では、血漿中濃度は投与1時間後に C_{max} (2.6 µg/mL) に
6 達し、各組織中濃度は投与1時間後では肝臓 (11.6 µg/g) で、投与3時間後では肺 (16.6
7 µg/g) で最も高かった。

8 バイオアッセイによる測定値が放射活性測定値より低いことから、ジョサマイシンは
9 体内で速やかに代謝され、抗菌活性を失うものと考えられた。

10 放射活性の体内分布を調べたところ、投与3時間後の組織中では、消化管で最も高く、
11 次いで肺、肝臓、筋肉、心臓の順で高かった。また、放射活性は尿中に多く排泄され、
12 胆汁及び糞中への排泄は少なかった。(参照 5) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概
13 要:(3)生体内運命に関する試験] p33~34)

14
15 表 1 マウスにおける ³H-ジョサマイシンの経口投与 (200 mg(力価)/kg 体重) 後の体内
16 分布 a (µg/g 又は 血漿に関しては µg/mL)

試料	投与1時間後		投与3時間後	
	微生物学的力価	³ H 換算値	微生物学的力価	³ H 換算値
肝臓	11.6	161.1	1.5	146.5
肺	2.4	30.9	16.6	2,392
腎臓	6.1	57.7	12.2	47.5
血漿	2.6	22.9	0.6	53.4
尿 ^b	133 µg/total	1,032 µg/total	400 µg/total	1,607 µg/total

17 a : バイオアッセイによる測定値 b : 総尿量中の値。

18
19 (3) 薬物動態試験 (ラット・吸収、分布、排泄)

20 ラット (SD 系、雄 3 匹) に ¹⁴C-ジョサマイシンを経口投与 (400 mg(力価)/kg 体重)
21 し、血液及び組織中並びに尿、糞及び胆汁中の抗菌活性及び放射活性を測定した。

22 血漿及び組織中の抗菌活性及び放射活性を表 2 に示した。

23 血漿中濃度では、抗菌活性は投与1時間後に、放射活性は投与 23 時間後に C_{max} に達
24 した。

25
26 専門委員コメント

27 これに関しても投与1時間後と3時間後しか測定していないので1時間後に Cmax と
28 いう表現は正しくありません。

1 各組織中の抗菌活性は投与 1 時間後で最高値に達し、最も高い抗菌活性は肺でみられ、
 2 次いで脾臓、肝臓、腎臓、血漿の順に高かった。その後漸減し、腎臓を除き各組織中か
 3 ら投与 6 時間後まで検出された。

4 放射活性は各組織とも抗菌活性より遅く最高値に達し（投与 2~4 時間後）、最も高い
 5 放射活性は肝臓でみられ、次いで脾臓、腎臓、肺、血漿の順に高かった。抗菌活性が放
 6 射活性よりも低いことから、ジョサマイシンが組織中で速やかに代謝され抗菌活性を失
 7 うものと考えられ、肝臓及び腎臓では代謝速度が速いと考えられた。（参照 5）（参考資料 3
 8 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:(3)生体内運命に関する試験] p35~36）

9
 10 表 2 ラットにおける ¹⁴C-ジョサマイシンの経口投与（400 mg(力価)/kg 体重）後の抗菌
 11 活性及び放射活性濃度（ $\mu\text{g/mL}$ 又は $\mu\text{g/g}$ ）

	試料	投与後時間 (h)				
		1	2	4	6	8
抗菌活性	肝臓	8.7	7.3	2.9	2.1	0
	腎臓	6.6	5.4	0	0	0
	肺	12.7	9.1	5.4	4.6	0
	脾臓	10.8	8.2	2.2	3.1	0
	血漿	4.0	3.5	1.7	1.4	0.1
放射活性	肝臓	147.4	188.1	109.6	99.8	34.7
	腎臓	94.4	131.5	62.4	63.1	23.8
	肺	40.5	73.4	37.8	57.6	14.8
	脾臓	53.4	149.9	176.2	88.7	24.2
	血漿	31.8	35.8	20.8	18.2	10.2

12 n=3

13
 14 抗菌活性及び放射活性の尿及び糞中への排泄率を表 3 に、胆汁中への排泄率を表 4 に
 15 示した。

16 投与後 24 時間の尿中放射活性排泄率は 22.5 %であったが、抗菌活性排泄率は 0.4 %
 17 と低かった。糞中放射活性排泄率は投与後 24 時間で 65.5 %、投与後 96 時間で 75.7 %
 18 であった。

19 投与後 24 時間の胆汁中放射活性排泄率は 15.8 %で、抗菌活性排泄率は 0.45 %であっ
 20 た。（参照 5）（参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:(3)生体内運命に関する試験] p35~36）

21
 22 表 3 尿及び糞中の抗菌活性及び放射活性排泄率 (%)

試料	測定項目	投与後時間 (h)				
		0~6	6~24	24~48	48~72	72~96
尿	放射活性	18.41	4.04	0.57	0.07	0.04
			(22.45)	(23.02)	(23.09)	(23.13)

	抗菌活性	0.34	0.06 (0.40)	0		
糞	放射活性	65.54		7.90 (73.44)	1.65 (75.09)	0.57 (75.66)

n=3 () =累計

表 4 胆汁中の抗菌活性及び放射活性排泄率 (%)

試料	測定項目	投与後時間 (h)			
		0~3	3~6	6~24	24~48
胆汁	放射活性	3.00	2.77 (5.977)	9.80 (15.77)	1.58 (17.15)
	抗菌活性	0.073	0.057 (0.130)	0.323 (0.453)	0.017 (0.470)

n=3 () =累計

(4) 薬物動態試験 (豚・吸収)

豚にジョサマイシンを強制経口投与 (20 mg(力価)/kg 体重) 又は静脈内投与 (10 mg(力価)/kg 体重) し、血清中濃度をバイオアッセイにより測定した。

結果を表 5 に示した。

経口投与では、血清中濃度は投与 2 時間後に C_{max} (2.7 μg (力価)/mL) に達し、その後急速に低下し、投与 12 時間後には検出限界以下未満になった。

静脈内投与では、投与後急速に低下し、投与 9 時間後には検出限界以下未満になった。

(参照 5) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要: (3) 生体内運命に関する試験] p37)

表 5 豚におけるジョサマイシンの強制経口及び静脈内投与後の血清中濃度 (μg (力価)/mL)

投与経路	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	投与後経過時間 (h)									
		1/60	0.25	0.5	1	2	3	6	9	12	24
経口	20	ND	ND	ND	0.38	2.70	1.97	0.78	0.22	ND	ND
静脈内	10	10	7.3	5.0	2.70	1.35	0.57	0.22	ND	ND	ND

ND: 検出されず

(5) 薬物動態試験 (豚・分布) (参考データ)

豚 (3 頭/時点) にジョサマイシンを混餌投与 (5 mg (力価)/kg 体重、同量のタイロシンと混合投与) し、血清及び組織中濃度を測定した。飼料は自由摂取で 15 分以内に完全摂取させた。

結果を表 6 に示した。

1 血清及び肺中濃度は、投与 1 時間後に C_{max} (それぞれ $0.15 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 及び 0.11
 2 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$) に達し、投与 8 時間後には検出されなくなった。肝臓及び腎臓ではいずれの
 3 時点でも検出されなかった。胆汁中濃度は、投与 2 及び 8 時間後に二相性のピークを示
 4 した。(参照 5) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要: (3) 生体内運命に関する試験]
 5 p37~38)

6
 7 表 6 豚におけるジョサマイシンの混餌投与 ($5 \text{ mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重) 後の平均組織中濃度
 8 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 又は g)

試料	投与後時間 (h)			
	1	2	4	8
血清	0.15	0.080	0.066	ND
肺	0.11	0.077	0.080	ND
肝臓	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND
胆汁	36	48	5.8	44

9 n=3 ND: 検出されず

10 検出限界: 血清) $0.05 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 、胆汁) $1.0 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 、他の組織) $0.05 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$

11
 12 (6) 薬物動態試験 (鶏・吸収)

13 鶏にジョサマイシンを 5 日間飲水投与 ($18,000 \text{ IU}/\text{羽}/\text{日}$) しても 吸収されない可能性
 14 が示唆された。 ~~血中に蓄積しないことが示された。~~ ジョサマイシン濃度は、最終投与 24
 15 時間後で $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であった。(参照 4) (参考資料 2 [EMEA CHIKEN 4.] p5)

16
 17 専門委員コメント

18 血中に到達しないということは吸収されないことを意味すると思います。

19
 20 (7) 薬物動態試験 (鶏・分布)

21 鶏に (3 羽/時点) にジョサマイシンを単回強制経口投与 ($300 \text{ mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重) し、
 22 血清、組織及び胆汁中濃度をバイオアッセイにより調べた
 23 結果を表 7 に示した。

24 血清中濃度は、投与 1 時間後に C_{max} ($9.37 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$) に達し、投与 8 時間後には
 25 $1.15 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ となった。最も高かったのは胆汁中濃度で、投与 1 時間後に $909 \mu\text{g}(\text{力}$
 26 $\text{価})/\text{mL}$ となり、その後急減したが投与 8 時間後に再び上昇し C_{max} ($1,721 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)
 27 に達した。組織中濃度はいずれも投与 1 時間後に最高値に達し、最も高い濃度は肺でみ
 28 られ、次いで肝臓、小腸、脾臓、腎臓、心臓、卵巣、脂肪、筋胃、皮膚、血清、筋肉の
 29 順で高かった。各組織中濃度は徐々に減少した。(参照 5) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシ
 30 ン試験成績概要: (3) 生体内運命に関する試験] p38)

1 表 7 鶏におけるジョサマイシンの単回強制経口投与（300 mg(力価)/kg 体重）後の体内
 2 分布（ μg (力価)/mL 又は g）

試料	投与後経過時間 (h)					
	0.25	0.5	1	2	4	8
血清	3.57	5.27	9.37	3.60	2.90	1.15
胆汁	48.0	166.0	909.0	24.5	47.5	1721
肺	5.7	20.5	126.0	21.3	12.3	3.0
肝臓	36.9	44.7	67.3	38.3	37.7	26.7
脾臓	10.4	27.5	36.2	12.3	15.2	4.2
腎臓	5.1	21.1	32.3	10.4	13.2	5.3
心筋	4.7	10.3	24.5	5.5	4.2	0.6
筋胃	15.7	14.4	13.9	4.0	14.1	0.7
小腸	5.5	6.9	42.0	8.2	12.7	4.2
筋肉	ND	2.4	5.6	2.6	4.4	ND
卵巣	4.6	20.1	20.7	14.7	14.6	9.0
脂肪	3.7	8.2	17.0	7.5	5.1	ND
皮膚	8.5	1.5	9.6	4.4	3.9	0.8

3 ND：検出されず

4
 5 (8) 薬物動態試験（ぶり・吸収、分布①）

6 ぶり（5尾/時点）にジョサマイシンを単回経口投与（30 mg(力価)/kg 体重）し、血漿
 7 及び組織中濃度をバイオアッセイにより測定した。

8 結果を表 8 に示した。

9 血漿及び組織中濃度は投与 3 時間後に C_{\max} に達し、最も高い濃度は脾臓でみられ、次
 10 いで血漿、腎臓、肝臓、筋肉、脳の順で高かった。血漿及び組織中濃度は漸減したが、
 11 投与 24 時間後では脳以外の組織及び血漿中から検出され、投与 48 時間後では脳、脾臓
 12 以外の組織及び血漿中から検出された。（参照 6）（参考資料 4 [水産用ジョサマイシン試験成
 13 績概要:(3)生体内運命に関する試験] p157~158)

14
 15 表 8 ぶりにおけるジョサマイシンの単回経口投与（30 mg(力価)/kg 体重）後の平均血漿
 16 及び組織中濃度（ μg (力価)/mL 又は g）

試料	投与後時間 (h)					
	1	3	6	12	24	48
血漿	18.97	23.75	11.46	5.19	2.83	0.63
肝臓	5.74	9.59	3.13	1.28	0.88	0.14
腎臓	4.47	10.57	5.15	2.62	1.25	0.53 ^a
脾臓	10.69	59.71	15.24	6.01	2.27	ND

筋肉	1.97	7.15	2.29	0.30	0.20	0.03 ^a
脳	0.41	0.80	0.44	0.22	ND	ND

n=5 検出限界 (μg(力価)/mL 又は g) : 血漿 0.3、肝臓 0.06、腎臓 0.17、脾臓 0.83、筋肉 0.05、脳 0.11

ND : 検出限界以下未満 a : 検出限界以下未満は 0 として計算した。

(9) 薬物動態試験 (ぶり・吸収、分布②)

ぶりにジョサマイシンを 5 日間混餌投与 (50 mg(力価)/kg 体重) し、血漿及び組織中濃度をバイオアッセイにより測定した。

結果を表 9 に示した。

投与開始 1 日目では、血漿及び組織中濃度は投与 6 時間後に最高値に達し、最も高い濃度は血漿でみられ、次いで脾臓、肝臓、腎臓、脳、筋肉の順で高かった。

5 日間の投与後では、血漿及び各組織中濃度は、ほぼ一定濃度を維持しており、蓄積はみられなかった。(参照 6) (参考資料 4 [水産用ジョサマイシン試験成績概要(3)生体内運命に関する試験] p159)

表 9 ぶりにおけるジョサマイシンの 5 日間混餌投与 (50 mg(力価)/kg 体重) 後の平均血漿及び組織中濃度 (μg(力価)/mL 又は g)

試料	投与後時間					
	1 日			2 日	3 日	5 日
	1 h	3 h	6 h	1 h	1 h	1 h
血漿	1.80	2.93	3.16	3.29	2.51	1.81
肝臓	0.42	0.84	0.99	0.84	0.66	0.55
腎臓	0.45	0.54	0.67	0.71	0.46	0.39
脾臓	ND	0.98	1.37	1.28	0.83	0.57
筋肉	ND	ND	0.29	0.28	0.17	0.15
脳	0.28	0.47	0.66	0.55	0.40	0.20

検出限界 : 0.05 μg(力価)/mL 又は g ND : 検出限界以下未満

(10) 薬物動態試験 (ヒト)

健康成人男子 5 名にジョサマイシンを有効成分とする錠剤 1g を単回経口投与したとき、吸収は極めて良好で、平均血清中濃度は投与 1 時間後に C_{max} (2.86 μg/mL) に達し、以後漸減したが投与 6 時間後でも 0.77 μg/mL が検出された。

健康成人男子 6 名に同剤 1g を経口投与した場合の血中濃度の各測定値を基に、一室 1-コンパートメントモデル (one compartment model) の指数方程式による理論血中濃度曲線により、薬物動態各パラメータを求めたところ場合、T_{max} は 35 分、T_{1/2} は 104 分であった。

ジョサマイシンは体内で代謝され大部分が胆汁中に排泄される。尿中へは投与後約 3 時間以内にかかなりの部分が排泄されるものと考えられ、12~24 時間迄の尿中排泄率は 10%以下である。(参照 7) (参考資料 5 [医薬品インタビューフォーム] p211、216)

1
2
3 (11) 代謝物

4 ① *In vivo* 試験

5 各動物種におけるジョサマイシンの尿、血漿及び胆汁中の代謝物を TLC により同定し
6 た。主な代謝物を表 10 に、各動物種における代謝物の同定結果を表 11 に示す。(参照 5、
7 6) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:イ代謝産物] 参考資料 4 [水産用ジョサマイシン試
8 験成績概要:ウ代謝産物の検索] p39、p159)

9
10 表 10 ジョサマイシンの尿、血漿及び胆汁中の主要代謝物

代謝産物	略号
Deisovalery Josamycin	DeIv-JM
β^2 -Hydroxy-Josamycin	JM-O ₁
15-Hydroxy-Josamycin O ₂	JM-O ₂
Josambose	JB

11
12 表 11 各動物種における尿、血漿及び胆汁中の主要代謝物

動物種	経口投与量 (mg(力価)/kg 体重)	試料	主要代謝物
ラット (SD 系、雄)	50	24 時間尿	DeIv-JM、JB
イヌ (ビーグル種、雌)	100	4 時間尿、 4~8 時間尿	JM、JM-O ₁ 、JM-O ₂ 、 DeIv-JM、未知代謝 物
サル (アカゲザル、雌)	50	8 時間尿、 8~24 時間尿	JM、JM-O ₁ 、JM-O ₂ 、 DeIv-JM
豚	25	0~8 時間尿 8~24 時間尿	JM-O ₁ 、JM-O ₂ 、JM、 DeIv-JM
鶏	100	血漿、胆汁	JM-O ₂ 、DeIv-JM、 JB
ぶり	50	血漿、胆汁	JM-O ₁ 、JM-O ₂ 、 DeIv-JM
ヒト	1,000 mg/ヒト	4 時間尿、 4~8 時間尿	JM、JM-O ₁ 、JM-O ₂ 、 DeIv-JM

13
14 ② *In vitro* 試験

15 ジョサマイシンをマウスの肝臓、ラット及びイヌの肺、肝臓、腎臓、脾臓及び小腸の
16 ホモジネート及び血漿とともにインキュベートし、代謝物を TLC により同定した。

1 マウス及びラットの肝ホモジネートでは、ほとんどが DeIv-JM に代謝されたのに対し、
2 イヌの肝臓では DeIv-JM の代謝生成能が低かった。

3 ラットの組織を用いた試験では、肝臓を除く他の組織において代謝反応生成物がほと
4 んどみられなかったことから、ジョサマイシンは主として肝臓で DeIv-JM に加水分解
5 されて加水分解され、DeIv-JM に代謝され尿中に排泄されるものと考えられた。(参照 5)

6 (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:イ代謝産物] p39~40)

8 2. 残留試験

9 (1) 残留試験 (豚)

10 ① 5 日間投与試験 (投与経路不記載)

11 豚 (1 頭/時点) にジョサマイシンを 5 日間投与 (18 mg/kg 体重/日) し、組織 (肝臓、
12 筋肉、脂肪及び腎臓) 中の残留をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 肝臓、筋
13 肉及び脂肪: 100 µg/kg、腎臓: 200 µg/kg)。

14 最終投与 5 日後には全ての組織中残留は定量限界未満となった。(参照 3) (参考資料 1
15 [EMA PIG 2.] p1)

17 ② 14 日間飲水投与試験

18 豚 (4 頭/時点) にジョサマイシンを 14 日間飲水投与 (18 mg/kg 体重/日) し、可食部
19 組織中残留をバイオアッセイ (定量限界: 100 µg(力価)/kg) 及び HPLC (定量限界: 100
20 µg/kg、検出限界: 50 µg/kg) により測定した。

21 バイオアッセイによる測定結果を表 12 に示した。

22 HPLC による測定では、ジョサマイシン濃度は定量限界又は検出限界に近い値であつ
23 た。(参照 3) (参考資料 1 [EMA PIG 3.] p2)

25 表 12 豚におけるジョサマイシンの 14 日間飲水投与後のバイオアッセイによる組織中残
26 留 (µg(力価)/kg)

試料	最終投与後時間 (日)			
	1	3	7	14
筋肉	3,000	~190	<100 又は ND	
脂肪		4,100		
皮膚		780		
腎臓	200	<100~1,660		
肝臓	ND~130			

27 ND: 不検出 定量限界: 100 µg(力価)/kg

29 ③ 21 日間混餌投与試験

30 豚 (LWDH 種、3 か月齢、去勢雄 3 頭/時点/群) にジョサマイシン製剤を 21 日間混
31 餌投与 (ジョサマイシンとして 0、200、400 及び 1,000 ppm) し、血清及び各組織中

1 の残留をバイオアッセイにより測定した（検出限界：血清：0.1 μg (力価)/mL、胆汁：
2 0.3 μg (力価)/mL、その他の組織：0.04 μg (力価)/g)。

3 結果を表 13 に示した。

4 1,000 ppm 投与群の胆汁中では最終投与 72 時間後まで検出されたが、他の組織中
5 は全て最終投与 24 時間以内に検出限界未満になった。筋肉及び脂肪中ではいずれの時
6 点においても検出されなかった。（参照 5）（参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:4

7 (1) 豚における残留試験、同概要 資料 1] p40~41、p49~92)

8
9 表 13 豚におけるジョサマイシンの 21 日間混餌投与後の平均組織中残留
10 (μg (力価)/mL 又は g)

試料	混餌濃度 (ppm)	最終投与後時間 (h)				
		0	8	24	72	240
肝臓	200	ND	ND	ND	ND	ND
	400	ND	ND	ND	ND	ND
	1,000	0.208	0.049	ND	ND	ND
腎臓	200	ND	ND	ND	ND	ND
	400	0.092	ND	ND	ND	ND
	1,000	0.158	ND	ND	ND	ND
肺	200	ND	ND	ND	ND	ND
	400	0.098	ND	ND	ND	ND
	1,000	0.294	0.077	ND	ND	ND
小腸	200	ND~0.110 ^a	ND	ND	ND	ND
	400	0.149	0.046	ND	ND	ND
	1,000	0.269	0.065	ND	ND	ND
背最長筋	200	ND	ND	ND	ND	ND
	400	ND	ND	ND	ND	ND
	1,000	ND	ND	ND	ND	ND
大腿二頭筋	200	ND	ND	ND	ND	ND
	400	ND	ND	ND	ND	ND
	1,000	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	200	ND	ND	ND	ND	ND
	400	ND	ND	ND	ND	ND
	1,000	ND	ND	ND	ND	ND
血清	200	ND	ND	ND	ND	ND
	400	ND~0.133 ^a	ND	ND	ND	ND
	1,000	0.180	ND~0.140 ^a	ND	ND	ND
胆汁	200	25.98	9.26	0.51	ND	ND
	400	37.96	12.75	0.68	ND	ND
	1,000	50.07	19.53	6.64	0.42	ND

1 n=3 検出限界 (µg(力価)/mL 又は g) : 血清 : 0.1、胆汁 : 0.3、その他の組織 : 0.04

2 ND : 検出限界未満 a : 測定値の一部が ND

3

4 (2) 残留試験 (鶏)

5 ① 5日間投与試験 (可食部組織中残留)

6 鶏 (4羽/時点) にジョサマイシンを5日間投与 (18 mg/kg 体重/日、投与経路不明)
7 しバイオアッセイで残留を調べたところ、最終投与3日後には可食部組織中からジョサ
8 マイシンは検出されなかった。(参照4) (参考資料2 [EMEA CHIKEN15] p5)

9

10 ② 7日間混餌投与試験 (血清及び各組織中残留)

11 鶏 (アーバーエーカー種、5週齢、雌雄各3羽/時点/群) にジョサマイシン製剤を7日
12 間混餌投与 (ジョサマイシンとして0及び500 ppm) し、血清及び各組織中の残留をバ
13 イオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.04 µg(力価)/g 又は mL)。分析は雌雄2羽か
14 ら得られた試料を混合し1分析試料として測定した。

15 結果を表14に示した。

16 最も高い値は最終投与終了直後の胆汁でみられ、最終投与24時間後まで検出されたが、
17 72時間後には検出限界未満になった。最終投与直後には、血清を除く各組織から検出さ
18 れたが、胆汁を除き最終投与8時間後には全て検出限界未満になった。血清ではいずれ
19 の時点においても検出されなかった。(参照5) (参考資料3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:4

20 (2) 鶏における残留試験、同概要 資料2] p43~44、p93~106)

21

22 表14 鶏におけるジョサマイシンの7日間混餌投与 (500 ppm) 後の平均組織中残留
23 (µg(力価)/mL 又は g)

試料	最終投与後時間 (h)					
	0	8	24	72	120	168
肝臓	0.16	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.098	ND	ND	ND	ND	
肺	0.07	ND	ND	ND	ND	
筋胃	0.08	ND	ND	ND	ND	
小腸	0.24	ND	ND	ND	ND	
大腿二頭筋	ND~0.08 ^a	ND	ND	ND	ND	
腹腔内脂肪	ND~0.04 ^a	ND	ND	ND	ND	
血清	ND	ND	ND	ND	ND	
胆汁	18.93	5.96	0.37	ND	ND	

24 n=6 (雌雄各2羽を1分析試料として測定) ND : 検出限界 (0.04 µg(力価)/mL 又は g) 未満

25 a : 測定値の一部が ND

26

27 ③ 21日間混餌投与試験

1 鶏（アーバーエーカー種、5 週齢、8 羽/時点/群）にジョサマイシン製剤を 21 日間混
 2 餌投与（ジョサマイシンとして 0、500、1,000 及び 2,500 ppm）し、血清及び各組織中
 3 の残留をバイオアッセイにより測定した（検出限界：血清：0.1 µg(力価)/mL、胆汁：0.3
 4 µg(力価)/mL、その他の組織：0.04 µg(力価)/g）。

5 結果を表 15 に示した。

6 胆汁では、500ppm 投与群では、最終投与 8 時間まで、1,000 及び 2,500 ppm 投与群
 7 で最終投与 24 時間後まで検出されたが、他の組織では最終投与 24 時間後までにすべて
 8 検出限界未満になった。浅胸筋、腹腔内脂肪及び血清では、全投与群において最終投与
 9 直後から検出されなかった。最終投与 72 時間後には全ての組織で検出限界未満となった。

10 （参照 5）（参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:4 (2) 鶏における残留試験、同概要 資料 1]
 11 p42~43、p49~92)

12
 13 表 15 鶏におけるジョサマイシンの 21 日間混餌投与後の平均組織中残留
 14 (µg(力価)/mL 又は g)

試料	混餌濃度 (ppm)	最終投与後時間 (h)				
		0	8	24	72	240
肝臓	500	0.094	ND	ND	ND	ND
	1,000	0.173	ND~0.080 ^a	ND	ND	ND
	2,500	0.580	0.162	ND	ND	ND
腎臓	500	ND~0.063 ^a	ND	ND	ND	ND
	1,000	0.083	ND	ND	ND	ND
	2,500	0.148	ND~0.046 ^a	ND	ND	ND
肺	500	0.077	ND	ND	ND	ND
	1,000	0.158	ND	ND	ND	ND
	2,500	0.375	ND~0.213 ^a	ND	ND	ND
小腸	500	0.375	ND	ND	ND	ND
	1,000	0.687	ND~ 0.1095 ^a	ND	ND	ND
	2,500	1.517	0.245	ND	ND	ND
浅胸筋	500	ND	ND	ND	ND	ND
	1,000	ND	ND	ND	ND	ND
	2,500	ND	ND	ND	ND	ND
大腿二頭筋	500	ND	ND	ND	ND	ND
	1,000	ND	ND	ND	ND	ND
	2,500	0.090	ND	ND	ND	ND
腹腔内脂肪	500	ND	ND	ND	ND	ND
	1,000	ND	ND	ND	ND	ND
	2,500	ND	ND	ND	ND	ND
血清	500	ND	ND	ND	ND	ND

	1,000	ND	ND	ND	ND	ND
	2,500	ND	ND	ND	ND	ND
胆汁	500	81.58	ND~15.81 ^a	ND	ND	ND
	1,000	150.74	16.19	ND~4.56 ^a	ND	ND
	2,500	593.40	233.06	20.29	ND	ND

n=8 検出限界 (μg(力価)/mL 又は g) : 血清 : 0.1、胆汁 : 0.3、その他の組織 : 0.04

ND : 検出限界未満 a : 測定値の一部が ND

④ 7日間混餌投与試験 (皮膚中残留)

鶏 (アーバーエーカー種、5 週齢、雌雄各 3 羽/時点/群) にジョサマイシン製剤を 7 日間混餌投与 (ジョサマイシンとして 0 及び 1,000 ppm) し、皮膚中の残留をバイオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.05 μg(力価)/g)。

結果を表 16 に示した。

最終投与 0 時間後には、平均 0.15 μg(力価)/g (0.11~0.22 μg(力価)/g) が検出されたが、最終投与 24 時間後に雄の 1 例で 0.05 μg(力価)/g が検出された以外、全例が検出限界未満になった。(参照 5) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:4 (2) 鶏における残留試験、同概要資料 3] p44~45、p107~128)

表 16 鶏におけるジョサマイシンの 7 日間混餌投与後の平均皮膚中残留 (μg (力価)/g)

試料	最終投与後時間 (h)				
	0	24	72	120	168
皮膚	0.15	ND~0.05 ^a	ND	ND	ND

n=6 ND : 検出限界 (0.05 μg(力価)/g) 未満 a : 測定値の一部が ND

⑤ 鶏卵中残留試験

鶏 (白色レグホン種、24 か月齢、30 羽/300 ppm 投与群及び 20 羽/1,500 ppm 投与群 : 鶏卵 5 個/時点/群) にジョサマイシン 2% 製剤を 10 日間混餌投与 (ジョサマイシンとして 300 及び 1,500 ppm) し、卵黄及び卵白中の残留をバイオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.04 μg(力価)/g)。

結果を表 17 に示した。

300 ppm 投与群では全時点で卵黄及び卵白とも検出限界未満であった。1,500 ppm 投与群では、卵黄で、投与開始 5 日後から最終投与 5 日後まで検出されたが、最終投与 7 日後には検出限界未満になった。卵白では投与開始 1 日後から最終投与 1 日後まで検出されたが、最終投与 5 日後には検出限界未満になった。(参照 5) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:4 (2) 鶏における残留試験、同概要資料 4] p45~46、p129~142)

表 17 鶏におけるジョサマイシンの 10 日間混餌投与後の平均鶏卵中残留 (μg (力価)/g)

混餌濃度 (ppm)	試料	投与開始後時間 (日)					
		1	5	7	8	9	10

300	卵黄	ND	ND	ND			ND
	卵白	ND	ND	ND			ND
1,500	卵黄	ND	ND~0.25 ^a		0.13	0.20	0.38
	卵白	ND~0.09 ^a	ND~0.16 ^a		0.12	0.16	ND~0.16 ^a

混餌濃度 (ppm)	試料	最終投与後時間 (日)			
		1	5	7	10
300	卵黄	ND	ND	ND	ND
	卵白	ND	ND	ND	ND
1,500	卵黄	0.17	ND~0.19 ^a	ND	ND
	卵白	ND~0.37 ^a	ND	ND	ND

n=5 ND: 検出限界 (0.04 µg(力価)/g) 未満 a: 測定値の一部が ND

(3) 残留試験 (ぶり)

① 7日間混餌投与試験 (当歳魚・低水温期及び高水温期)

ぶり (当歳魚、5尾/時点) にジョサマイシン製剤を低水温期 (水温: 16.8~19.0°C) にはジョサマイシンとして 100 mg(力価)/kg 体重/日を、高水温期 (水温: 28.0~29.5°C) にはジョサマイシンとして 60 mg(力価)/kg 体重/日を 7日間混餌投与し、各組織中残留をバイオアッセイにより測定した (検出限界: 0.05 µg(力価)/g)。

結果を表 18 に示した。

筋肉からは、最終投与 0 時間後に 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群で 2 例に、60 mg(力価)/kg 体重/日投与群で 1 例に残留が認められたが、その他の組織中からはいずれの時点においても検出されなかった。最も高い残留は、最終投与直後の消化管でみられ、60 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ最終投与 72 及び 168 時間後に検出限界未満になった。(参照 6) (参考資料 4 [水産用ジョサマイシン試験成績概要:4 (1) ぶりにおける残留試験、同概要 資料 1] p159~162、p165~174)

表 18 ぶり (当歳魚) におけるジョサマイシンの 7 日間混餌投与後の平均組織中残留 (µg(力価)/g)

試料	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	最終投与後時間 (h)						
		0	6	24	72	120	168	240
筋肉	100 (低水温期)	ND~ 1.45 ^a	ND	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓		1.07	ND~ 0.39 ^a	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓		3.62	1.44	ND~ 0.57 ^a	ND	ND	ND	ND
消化管		17.53	6.49	3.21	1.49	0.37	ND	ND

筋肉	60 (高水温期)	ND～ 0.10 ^a	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓		0.28	0.12	ND～ 0.10 ^a	ND	ND	ND
腎臓		0.28	0.25	0.15	0.10	ND	ND
消化管		19.06	0.59	0.11	ND	ND	ND

1 n=5 (腎臓のみ 100 及び 60 mg(力価)/kg 体重投与群でそれぞれ n=3 及び 2)

2 ND : 検出限界 : 0.05 µg(力価)/g a : 測定値の一部が ND

3
4 ② 7日間混餌投与試験 (ぶり・高水温期)

5 ぶり (当歳魚、5尾/時点) にジョサマイシン製剤を 7日間混餌投与 (ジョサマイシン
6 として 100 mg(力価)/kg 体重/日、水温 : 24.0~28.0°C) し、各組織中残留をバイオアッ
7 セイにより測定した (検出限界 : 0.05 µg(力価)/g)。

8 結果を表 19 に示した。

9 筋肉からは最終投与直後に 3 例から検出されたのみで、以降は検出されなかった。最
10 も高い残留は消化管 (投与直後 3.09 µg(力価)/g) で認められ、最終投与 48 時間後まで
11 検出された。(参照 6) (参考資料 4 [水産用ジョサマイシン試験成績概要: 4 (1) ぶりにおける残留
12 試験、同概要 資料 2] p159~162、p175~182)

13
14 表 19 ぶり (当歳魚) におけるジョサマイシンの 7日間混餌投与後の平均組織中残留
15 (µg(力価)/g)

試料	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	最終投与後時間 (h)					
		0	6	24	48	72	120
筋肉	100	ND~0.47 ^a	ND	ND	ND	ND	ND
肝臓		1.04	0.78	ND~0.36 ^a	ND	ND	ND
腎臓		1.44	0.74	ND~0.37 ^a	ND	ND	ND
消化管		3.09	2.32	1.11	0.46	ND	ND
脾臓		1.27	0.59	0.39	ND	ND	ND

16 n=5 (腎臓 : n=3、脾臓 : n=2) ND : 検出限界 (0.05 µg(力価)/g) 未満

17 a : 測定値の一部が ND

18
19 ③ 7日間混餌投与試験 (ぶり・高水温期)

20 ぶり (2年魚、5尾/時点) にジョサマイシン製剤を 7日間混餌投与 (ジョサマイシン
21 として 100 mg(力価)/kg 体重/日、水温 : 23.5~25.0°C) し、血漿及び各組織中残留をバ
22 イオアッセイにより測定した (検出限界 : 血漿及び脳 : 0.01 µg(力価)/g 又は mL、その
23 他の組織 : 0.05 µg(力価)/g)。

24 結果を表 20 に示した。

最終投与 1 時間後の残留は、血漿中で最も高かった (20.3 µg(力価)/g) が、最終投与 96 時間後には検出限界未満になった。筋肉及び脳では最終投与 96 時間後に、肝臓では最終投与 168 時間には検出限界未満となった。腎臓、脾臓及び腸では最終投与 240 時間まで検出された。(参照 6) (参考資料 4 [水産用ジョサマイシン試験成績概要: 4 (1) ぶりにおける残留試験、同概要 資料 3] p159~162、p183~194)

表 20 ぶり (2 年魚) におけるジョサマイシンの 7 日間混餌投与後の平均組織中残留 (µg (力価)/g 又は mL)

試料	最終投与後時間 (h)				
	1	3	6	24	48
筋肉	1.84	2.59	2.28	0.21	ND~0.17 ^a
肝臓	7.42	6.26	4.58	0.68	0.42
腎臓	4.99	4.52	5.62	2.54	0.87
腸	5.48	6.79	4.55	1.99	2.24
脾臓	8.46	10.0	6.67	2.99	1.78
脳	0.43	0.34	0.39	0.31	0.16
血漿	20.3	14.6	10.8	2.21	0.47

試料	最終投与後時間 (h)				
	72	96	120	168	240
筋肉	ND~0.17 ^a	ND	ND	ND	ND
肝臓	0.19	0.25	0.16	ND	ND
腎臓	0.70	0.54	0.35	0.10	0.13
腸	2.20	ND~0.70 ^a	ND~0.31 ^a	ND~0.12 ^a	0.06
脾臓	0.48	0.35	0.28	ND~0.42 ^a	ND~0.07 ^a
脳	ND~0.10 ^a	ND	ND	ND	ND
血漿	ND~0.20 ^a	ND	ND	ND	ND

n=5 ND : 検出限界 (血漿、脳 : 0.1 µg (力価)/g 又は mL、その他の臓器 : 0.05 µg (力価)/g) 未満

a : 測定値の一部が ND

3. 遺伝毒性試験

ジョサマイシンの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 21 に示した。

いずれの試験においても陰性の結果であり、また、EMEA のレポートにおいても、*S. typhimurium* を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いる遺伝子突然変異試験、マウス小核試験においていずれも陰性だったことが報告されており、ジョサマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

(参照 4、5) (参考資料 2 [EMEA CHIKEN10]、参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要: 3] p6、p25~29)

1 表 21 ジョサマイシンの遺伝毒性試験

試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i> 試験			
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	=	陰性 EMEA
	<i>S. typhimurium</i> (±S9) TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、 <i>Escherichia coli</i> (±S9) WP2uvrA	0.001、0.01、0.1、1、 10、100 µg/plate	陰性 概要
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> M45 株 (rec ⁻)、H17k 株 (rec ⁺)	0.01、0.1、1、10、 100、1,000 µg/disk	陰性 概要、EMEA
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 由来 V79	=	陰性 EMEA
<i>in vivo</i> 試験			
小核試験	マウス (ICR 系、雄) 骨髓 細胞	1、5 g/kg 体重 24 時間間隔で 2 回経 口投与	陰性 概要、EMEA

2 - : 不記載

3
4 **専門委員コメント**

5 **用量が不明なため、表からは削除し、その代わりに文中に陰性の報告がある**
6 **ことを入れる方がいいのではないか。**

7
8 **4. 急性毒性試験**

9 ジョサマイシンの急性毒性試験結果を表 22 及び 23 に示した。(参照 5) (参考
10 資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:3 (1) ア急性毒性試験] p17~18)

11
12 表 22 ジョサマイシン (0.5 %CMC 溶液に懸濁) の LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	雄	雌	症状及び死亡
マウス (ICR 系、7 週齢)	経口	>7,000	>7,000	2/10 例 (雌雄各 1 例) が死 亡。 わずかに自発運動低下、12 時間後回復。
	皮下	>3,000	>3,000	死亡例なし。 やや自発運動低下。

	腹腔内	>3,000	>3,000	死亡例あり。 自発運動低下、12 時間後回復。
ラット (Wister 系、7 週 齢)	経口	>7,000	>7,000	死亡例なし わずかに自発運動低下、12 時間後回復
	皮下	>3,000	>3,000	死亡例なし やや自発運動低下
	腹腔内	>3,000	>3,000	死亡例あり。 自発運動低下、12 時間後回 復。

1

2 表 23 ジョサマイシン（酒石酸水溶液）の LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	雄	雌	症状及び死亡
マウス (ICR 系、7 週齢)	皮下	>5,000	>5,000	自発運動低下、腹位姿勢、 12 時間後回復
	静脈内	>355	>372	四肢痙攣、興奮、全身震え、 跳躍、間代性・強直性痙攣 死亡例は 30 分以内
ラット (Wister 系、7 週 齢)	皮下	>5,000	>5,000	自発運動低下、腹位姿勢、 12 時間後回復
	静脈内	>390	>395	四肢痙攣、興奮、全身震え、 跳躍、間代性・強直性痙攣 死亡例は 30 分以内

3

4 ジョサマイシンの主要代謝物についてマウスに静脈投与した時の LD₅₀ は、未変化体が
5 323 mg(力価)/kg 体重、JM-O が 657 mg(力価)/kg 体重、DeIv-JM が 315 mg(力価)/kg
6 体重であった。臨床症状として、振戦、痙攣、呼吸数減少、運動失調、自発運動の低下
7 及び筋緊張度低下がみられた。(参照 5) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:イ代謝産
8 物] p40)

9

10 5. 亜急性毒性試験

11 (1) 5 週間亜急性毒性試験 (ラット)

12 ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたジョサマイシンの 5 週間強制経口投与
13 (0、100、300、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。
14 一般状態、体重及び摂餌量に投与による影響はみられなかった。

15 血液学的検査では、~~100 から 1,000mg/kg 体重/日投与群の雌で WBC の減少、~~ 300
16 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で RBC の減少、及び 3,000mg/kg 体重/日の雌雄で Ht 及

1 びHbが減少した。なお100から1,000mg/kg体重/日投与群の雌で観察されたWBCの
2 減少は最高用量では認められなかった。

3 血液生化学的検査では、~~100の雄雌の~~100から及び300、1000 mg/kg体重/日投与群
4 の雌でALPの減少増加、1,000 mg/kg体重/日以上投与群の雄でTPの減少、~~3,000 mg/kg~~
5 体重/日投与群の雄でBUNの減少並びに及び全投与群の雌でALTの増加がみられた。が
6 関連する病理組織学的変化はみられなかった。

7 臓器重量では、300 mg/kg体重/日以上投与群の雌で肝重量の増加がみられたが、3,000
8 mg/kg体重/日投与群の雌1例に細胆管上皮の腫瘍（腫脹の間違いかと思われませんが、製
9 造元の原資料に戻ることは可能でしょうか。）及び細胆管の軽度の過形成増生がみられた
10 以外に病理組織学的変化はみられなかった。（参照4、5）（参考資料2[EMEA CHICKEN 6]、
11 参考資料3[動物用ジョサマイシン試験成績概要:3（1）イ亜急性毒性試験]p6、p19~20）

12 本試験におけるNOAELは100 mg/kg体重と考えられた。

13 （本評価書におけるNOAELの最低値になります。）

14 専門委員コメント1

15 WBCの減少は3000 mg/kgではみられていないので、投与の影響の可能性は低いように
16 思います

17 専門委員コメント2

18 雄のALPの低下は100 mg/kg群だけなので、投与の影響としなくてもよいかと思いま
19 す。雌のALPについては減少ではなく増加のようですが、100~1000 mg/kg群でみられ、
20 3000 mg/kg群では影響はないので、これも投与の影響の可能性は低いと思われます。

21 専門委員コメント3

22 ALTの増加が雌の全投与群でみられており、NOAELの判断に影響します。肝重量の増
23 加は300 mg/kg以上、病理組織学的変化は3000 mg/kgの1例だけなので、100 mg/kgで
24 の肝臓への影響ははっきりしないようです。また、次の6か月試験において、毒性所見
25 はみられないので、5週間試験の結果は一時的なもの（あるいは再現性のはっきりしな
26 い軽度な変化）であった可能性があります。

27 (2) 13週間亜急性毒性試験（ラット）

28 ラット（Fischer系、6週齢、雌雄各10匹/群）を用いたジョサマイシンの13週間経
29 口投与（0、0.16、0.32、0.63、1.25及び2.5%混餌飼料、ジョサマイシン摂取量、雄、
30 0、91、168、361、717、1,467、雌、0、98、196、386、773、1,484 mg/kg体重/日）
31 による亜急性毒性試験が実施された。

32 雄の0.16、0.63、1.25及び2.5%投与群の雄で体重が対照群を軽度の下回ったが、用
33 量相関性はなく統計学的有意差もなかった。

34 血液学的検査では、0.63%以上投与群の雌でPLTの有意な減少がみられたが、軽度な
35 変化であり、出血を示唆する病理組織学的変化も見られなかったことから、毒性学的意
36 義に乏しい変化と考えられた。

1 血液生化学的検査では、0.16%以上投与群の雌雄でTPの減少が見られ、2.5%投与群
2 の雌でAlbの有意な減少がみられた。TPの減少については、用量相関性のない軽度な
3 のであった。

4 1.25%及び2.5%投与群の少数例で盲腸拡張がみられたが、抗菌性物質の投与による腸
5 内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的
6 意義に乏しい変化と考えられた。

7 (参照9) (参考資料 別紙「ジョサマイシンのF344ラットにおける13週間亜慢性毒性試験」)

8 本試験におけるNOAELは最大容量である雄、1,467、雌1,484 mg/kg体重と考えら
9 れた。

11 (3) ~~13週間~~6か月亜急性毒性試験(ラット)

12 ラット(Fischer系、6週齢、雌雄各10匹/群)を用いたジョサマイシンの~~13週間~~6
13 か月経口投与(0、0.02、0.1、0.5及び2.5% 混餌飼料、ジョサマイシン摂取量、雄、0、
14 10、50、260、1,310、雌、0、10、60、290、1,460 mg/kg体重/日)による亜急性毒性
15 試験が実施された。

16 2.5%投与群の雄で体重増加抑制がみられたが、摂餌量に変化はなかった。

17 2.5%投与群の雌で、肝臓比重量と肝胆管増生の発生率が、血清総ビリルビン値の増加
18 に比例して対照群より有意に増加したが、雄ではみられなかった。

19 血液学的検査では、雌雄ともに用量相関的にPLTの減少がみられたが、病理組織学的
20 検査では骨髄に変化は見られなかった。PLTの減少は、雄では0.02%以上投与群で、雌
21 では2.5%投与群で対照群より有意であった。

22 血液生化学的検査では、0.5及び2.5%投与群の雄でBUNの増加がみられたが、病理
23 組織学的変化は見られなかった。また、0.1%以上投与群の雌雄でASTの増加がみられ
24 た。

25 2.5%投与群の雄で体重増加抑制に伴い、脾臓の比重量が有意に減少し、脳の比重量が
26 有意に増加したが、組織病理学的変化は見られなかった。

27 0.1~2.5%投与群の雄及び0.5~2.5%投与群の雌の少数例で盲腸拡張がみられたが、
28 抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異
29 性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

30 病理組織学的検査では、2.5%投与群の雌で胆管増生の頻度が増加した。

32 (参照10) (参考資料 別紙「A chronic toxicity study of josamycin in F344 rats」)

33 0.02%以上投与群の雄でPLTの有意な減少がみられたことから、本試験における
34 LOAELは10 mg/kg体重/日と考えられた。

35 (本評価書における最低値になります。)

37 (2.4) 6か月間亜急性毒性試験(ラット)

38 ラット(Wistar系、雌雄各10匹/群)を用いたジョサマイシンの6か月間強制経口投
39 与(0、300、1,000及び3,000 mg/kg体重/日)による亜急性毒性試験が実施された。

40 300 mg/kg体重/日投与群を除き死亡例がみられたが、用量相関性はみられなかった。

1 1000mg/kg 以上の投与群で軽度な体重低下が認められた。及び血液学的検査において、
2 一部対照群との有意差がみられたが、いずれも用量相関性に乏しく正常範囲内の値であ
3 り、一般状態、血液生化学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査に投与による
4 影響はみられなかった。(参照 5) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:3 (1) ウ慢性毒
5 性試験] p20~21)

6 本試験における NOAEL は~~最高用量である 3,000~~300 mg/kg 体重/日と考えられた。

8 | (3-5) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、プロピオン酸ジョサマイシン) <参考データ>

9 イヌを用いたプロピオン酸ジョサマイシンの 6 か月間亜急性毒性試験 (0、50、120、
10 300 及び 1,800 mg/kg 体重/日、投与経路不記載) が実施され、300 mg/kg 体重/日の用
11 量まで毒性影響はみられなかった。(参照 4) (参考資料 2 [EMEA CHIKEN 6.] p6)

13 6. 慢性毒性及び発がん性試験

14 慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

15 ジョサマイシンは、Structural alert が無く、遺伝毒性もないことから、発がん性試験
16 は必要ないと考えられた。(参照 4) (参考資料 2 [EMEA CHIKEN 11.] p6)

18 7. 生殖発生毒性試験

19 多世代生殖毒性試験は実施されていない。

21 (1) 発生毒性試験 (マウス)

22 マウス (ICR 系、20 匹/群) の妊娠 7 日 から妊娠 13 日までより 1 週間にわたり ジョサ
23 マイシンを強制経口投与 (0、300、3,000 mg/kg 体重/日) して発生毒性試験が実施され
24 た。妊娠 18 日に各群 15 匹を帝王切開し、胎児を検査した。残りの各群 5 匹は自然分娩
25 させ児動物について生後 21 日まで観察した。

26 母動物では、投与による影響はみられなかった。

27 胎児では、3,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡率の増加がみられた。着床数、生存胎児
28 数、外形及び骨格異常等に、投与に起因する影響はみられなかった。

29 児動物については、平均出産児数、死亡児数、平均体重並びに外形、内臓及び骨格異
30 常に投与による影響はみられなかった。(参照 4、5) (参考資料 2 [EMEA CHIKEN 9.]、参考
31 資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:3 (1) エ胎児毒性試験] p6、p21~23)

32 本試験における NOAEL は、胎児に対して 300 mg/kg 体重/日 であり、と~~考えられた。~~
33 ~~本試験において~~催奇形性は認められなかった としている。

35 (2) 発生毒性試験 (ラット)

36 ラット (Wistar 系、20 匹/群) の妊娠 8 日 から妊娠 14 日までより 1 週間にわたり ジ
37 ョサマイシンを強制経口投与 (0、300、3,000 mg/kg 体重/日) して発生毒性試験が実施
38 された。妊娠 21 日に各群 15 匹を帝王切開し、胎児を検査した。残りの各群 5 匹は自然
39 分娩させ児動物について生後 21 日まで観察した。

1 その結果、母動物、及び胎児及び出産後の児の発育ともに投与による影響はみられな
2 かった。(参照 4、5) (参考資料 2 [EMEA CHIKEN 9]、参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績
3 概要:3 (1) エ胎児毒性試験] p6、p21~23)

4 本試験における NOAEL は、最高用量である 3,000 mg/kg 体重/日 であり、と考えら
5 れた。

6 ~~本試験において~~催奇形性は認められなかったとしている。

8. 対象動物を用いた安全性試験

(1) 14 日間安全性試験 (豚)

10 豚 (LW 種、1 か月齢、去勢雄 4 頭/群) を用いたジョサマイシンの 14 日間強制経口投
11 与 (0、10 及び 20 mg(力価)/kg 体重/日) による安全性試験が実施された。

12 剖検で、20 mg(力価)/kg 投与群において肺の軽度の肝~~様~~変化及び腎臓の軽度の退色が
13 各 1 例にみられたのみで、その他の検査項目に投与による影響はみられなかった。(参照
14 5) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:3 (2) ア豚に対する安全性試験] p30~31)

(2) 14 日間安全性試験 (鶏)

17 鶏 (ブロイラー、35 日齢、雌雄各 10 羽/群) を用いたジョサマイシンの 14 日間混餌
18 投与 (0、600 及び 1,200 ppm) による安全性試験が実施された。

19 1,200 ppm 投与群で軽度かつ一過性の体重増加抑制がみられたのみで、その他の検査
20 項目に投与に起因する影響はみられなかった。(参照 5) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試
21 験成績概要:3 (2) イ鶏に対する安全性試験] p31~33)

(3) 7 日間安全性試験 (ぶり)

24 魚 (ぶり、20 尾/群) を用いたジョサマイシンの 7 日間混餌投与 (0、60 及び 120mg(力
25 価)/kg 体重/日) による安全性試験が実施された。

26 死亡例はみられず、一般状態、体重、血液学的検査及び病理組織学的検査に投与に起
27 因する影響はみられなかった。(参照 6) (参考資料 4 [水産用ジョサマイシン試験成績概要:3 (2)
28 ぶりに対する安全性試験イ ぶりに対する安全性試験] p156~157)

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) *in vitro* の MIC に関する知見

32 ヒトの腸内細菌叢への影響の可能性を評価するために *in vitro* 試験が実施され、
33 *Bacteroides fragilis* における MIC₅₀ が 0.70 µg/mL であった。他の 2 種 (*Escherichia coli*
34 及び *Bifidobacterium* sp.) は耐性を示した。(参照 4) (参考資料 2 [EMEA CHIKEN 13.] p6)

(2) 臨床分離菌に対する MIC

37 平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」(平成
38 18 年 9 月~平成 19 年 3 月実施)において、ヒト臨床分離株等に対するジョサマイシン
39 の約 5×10⁶ CFU/spot における MIC が調べられている。(表 24) (参照 8) (参考資料 6 [調
40 査事業] p229~245)

1
2

表 24 ヒト腸内細菌におけるジョサマイシンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Josamycin	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	128~>128
<i>Enterococcus sp.</i>	30	2	1~>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides sp.</i>	30	4	0.12~>128
<i>Fusobacterium sp.</i>	20	>128	64~>128
<i>Bifidobacterium sp.</i>	30	0.12	≤0.06~>128
<i>Eubacterium sp.</i>	20	≤0.06	≤0.06~0.25
<i>Clostridium sp.</i>	30	16	2~>128
<i>Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.</i>	30	1	≤0.06~4
<i>Prevotella sp.</i>	20	0.12	≤0.06~2
<i>Lactobacillus sp.</i>	30	1	0.25~4
<i>Propionibacterium sp.</i>	30	≤0.06	≤0.06~32

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Eubacterium sp.* 及び *Propionibacterium sp.* の ≤0.06 µg/mL であり、MICcalc² は 0.180 µg/mL (0.00018 mg/mL) と算出された。

(3) 主要代謝物の抗菌性

JM-O はジョサマイシンと同等の抗菌性を示したが、DeIv-JM の抗菌性はジョサマイシン及び JM-O より低かった。(参照 5、7) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:イ代謝産物]、参考資料 5 [医薬品インタビューフォーム] p40、p216)

表 25 主要代謝物の抗菌性の比較 (µg(力価)/kg)

菌株	JM	JM-O	DeIv-JM
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.78	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.78	1.56	12.5
<i>S. aureus</i> Smith	1.56	3.13	25
<i>S. aureus</i> Shimanishi	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> Onuma	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> Kogure	1.53	3.13	25
<i>S. aureus</i> Tanaka	1.53	3.13	12.5

² 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限値から算出

<i>S. aureus</i> (JM-resistant)	>100	>100	>100
<i>Mycobacterium</i> 607	3.13	6.25	>100
<i>Mycobacterium phlei</i>	1.56	3.13	100
<i>E. coli</i> NIHJ	>100	>100	>100
<i>E. coli</i> Kauffmann O- II	>100	>100	>100
<i>Klebsiella pneumonia</i> PCI 602	12.5	12.5	>100
<i>Salmonella typhi</i> H901W	>100	100	>100
<i>Shigella flexneri</i> 2a 1675	50	50	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 8689	>100	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OXK	>100	>100	>100

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

10. その他

(1) 抗原性試験 (モルモット)

モルモットを用いて、ジョサマイシンの抗原性について検討されたが、アナフィラキシーは起こさず、Schultz-Dale 反応及び PCA 反応もみられなかった。(参照 4) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:オ 抗原性試験] p23~25)

(2) 局所刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種、雄、10 匹) にジョサマイシンの水溶液 (約 1.5 mg/mL) を左眼に 0.1 mL/匹点眼し、右目に蒸留水を同量点眼後、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に Draize 法により刺激性を検査した。

その結果、ウサギの眼に対する刺激性は認められなかった。(参照 4) (参考資料 3 [動物用ジョサマイシン試験成績概要:キ 局所刺激性試験] p30)

III. 食品健康影響評価

1. EMEA の評価について

EMEA では、毒性学的 ADI の設定について、ラットの 5 週間亜急性毒性試験の NOAEL 100 mg/kg 体重/日に、毒性試験の期間が不十分であることを考慮した安全係数 200 を適用して、毒性学的 ADI 0.5 mg/kg 体重/日を設定した。(参照 4) (参考資料 2 [EMEA CHIKEN 12.] p6)

微生物学的 ADI については、*in vitro* の *Bacteroides fragilis* における MIC₅₀ 0.0007 mg/mL に基づき設定している。これに糞便塊 150 mL、腸内細菌叢が暴露される分画として 0.85、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、微生物学的 ADI は、下記のとおり算出された。

$$\begin{aligned}
 \text{ADI (}\mu\text{g/kg 体重)} &= \frac{\text{最小 MIC (0.7 }\mu\text{g/mL)} \times \text{CF2 (1)}}{\text{CF1 (1)}} \times 1 \text{ 日の糞便量 (150 mL)} \\
 &= \frac{0.7 \times 150}{0.85 \times 60} \\
 &= 0.002 \text{ mg/kg 体重/日}
 \end{aligned}$$

26

1
2 CF1、CF2：最も感受性の高い菌種の MIC を ADI 算出の用いたため 1 を適用した。

3
4 微生物学的 ADI (0.002 mg/kg 体重/日) が毒性学的 ADI (0.5 mg/kg 体重/日) の 250
5 分の 1 の値であることから、EMEA では、ジョサマイシンの ADI として、微生物学的
6 ADI を採用することが適当であるとしている。(参照 4) (参考資料 4 [EMEA CHIKEN 14.]
7 p7)

8 9 2. 毒性学的 ADI について

10 ジョサマイシンは、各種遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性を
11 示さないと考えられること、慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、ジョサ
12 マイシン分子には structural alert が無いことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考
13 えられ、ADI を設定することが可能であると判断された。

14 ~~毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、ラットの 5 週間亜急性毒性試~~
15 ~~験における RBC、Ht 及び Hb の減少及び感肝重量の増加で、NOAEL は 100 mg/kg 体~~
16 ~~重/日であった。~~

17 ~~毒性学的 ADI の設定に当たっては、安全係数として種差 10、個体差 10 に、慢性毒性~~
18 ~~試験及び発がん性試験が行われていないことを考慮した追加の 10 の 1,000 を適用する~~
19 ~~ことが適当と考えられた。~~

20 ~~したがって、ジョサマイシンの毒性学的 ADI は 0.1 mg/kg 体重/日と設定することが~~
21 ~~適当であると考えられた。~~

22
23 ~~毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、ラットの 13 週間亜急性毒性~~
24 ~~試験における PLT の減少で、LOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。~~

25 ~~毒性学的 ADI の設定に当たっては、安全係数として種差 10、個体差 10 に、慢性毒性~~
26 ~~試験及び発がん性試験が行われていないこと及び LOAEL を用いることを考慮した追加~~
27 ~~の 10 の 1,000 を適用することが適当と考えられた。~~

28 ~~したがって、ジョサマイシンの毒性学的 ADI は 0.01 mg/kg 体重/日と設定することが~~
29 ~~適当であると考えられた。~~

30 31 3. 微生物学的 ADI について

32 VICH ガイドラインに基づく新たな試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食
33 品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」から得られており、こ
34 の結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

35 ジョサマイシンの MIC_{calc} に 0.00018 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、細菌が暴露さ
36 れる分画に 1、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI
37 を算出すると、以下のとおりとなる。

38
ADI = 0.00018*1 × 220*2 = 0.00066 (mg/kg 体重/日)

1
2 *1：薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值から
3 算出

4 *2：結腸内容物の量

5
6 微生物学的 ADI については、現時点において国際的コンセンサスが得られている
7 VICH 算出式により求められた 0.00066 mg/kg 体重/日を採用するのが適当と考えられ
8 る。

9 10 4. ADI の設定について

11 微生物学的 ADI (0.00066 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.1 mg/kg 体重/日)
12 よりも小さく、毒性学的安全性についても担保していると考えられることから、ジョサ
13 マイシンの ADI としては、次の値を採用することが適当と考えられる。

14
15 ジョサマイシン 0.00066 mg/kg 体重/日

16
17 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認すること
18 とする。

19
20

1 <別紙：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品庁
Hb	ヘモグロビン量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LD ₅₀	半数致死量
MIC ₅₀	50 %最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議
WBC	白血球数

2

3

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平
3 成 17 年 11 月 29 日、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index, 14th Edition, 2004
- 5 3. EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
6 JOSAMYCIN(pigs) SUMMARY REPORT,1998.
- 7 4. EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
8 JOSAMYCIN(CHICKEN), SUMMARY REPORT,1995.
- 9 5. 動物用ジョサマイシンの試験成績の概要
- 10 6. 水産用ジョサマイシンの試験成績の概要
- 11 7. アステラス製薬（株）：医薬品インタビューフォーム ジョサマイシン錠
- 12 8. 平成 18 年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調
13 査
- 14 [9. 池崎信一郎, 西川秋佳, 古川文夫, 今沢孝喜, 三井雅之及び榎並倫宣ら：ジョサマイ
15 シンの F344 ラットにおける 13 週間亜慢性毒性試験. 衛生試験所報告, 1995 ; 第 113
16 号 : 44-50](#)
- 17 [10. K. Kasahara, A. Nishikawa, F. Furukawa, S. Ikezaki, Z. Tanakamaru and I.S. Lee et
18 al: A chronic toxicity study of josamycin in F344 rats. Food and Chemical
19 Toxicology.2002 ; Vol.40 : 1017-1022](#)
- 20