

（案）

動物用医薬品評価書

スペクチノマイシン

2016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
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（イヌ、単回経口投与）	10
(3) 薬物動態試験（牛）	10
(4) 薬物動態試験（羊）	15
(5) 薬物動態試験（豚）	18
(6) 薬物動態試験（ヒト）	21
(7) 代謝（ヒト、牛及び豚）	24
2. 残留試験	25
(1) 残留試験（牛）	25
(2) 残留試験（乳）	28
(3) 残留試験（羊）	29
(4) 残留試験（豚）	30
(5) 残留試験（鶏）	33
(6) 残留試験（卵）	34
3. 遺伝毒性試験	34
4. 急性毒性試験	36
(1) 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル）	36
(2) 急性毒性試験（マウス及びラット）	38
(3) 急性毒性試験（鶏）	39
5. 亜急性毒性試験	39
(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）	39
(2) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	40
(3) 32 日及び 39 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	40
(4) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	41
(5) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	42

1	(6) 3 か月及び 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	43
2	(7) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）	43
3	(8) 1 か月間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	44
4	(9) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	45
5	(10) 3 か月間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	45
6	6. 慢性毒性及び発がん性試験	46
7	7. 生殖発生毒性試験	46
8	(1) 3 世代生殖毒性試験（ラット）	46
9	(2) 発生毒性試験（マウス）＜参考資料＞	48
10	(3) 発生毒性試験（ラット）	48
11	(4) 発生毒性試験（ラット）	49
12	(5) 発生毒性試験（ラット）＜参考資料＞	49
13	(6) 発生毒性試験（ラット）＜参考資料＞	50
14	(7) 発生毒性試験（ウサギ）＜参考資料＞	50
15	8. その他の試験	51
16	(1) 聴覚毒性試験（ネコ）	51
17	(2) 聴覚毒性試験（モルモット）	51
18	9. ヒトにおける知見	51
19	10. 一般薬理試験	53
20	(1) 薬理作用（マウス、ウサギ及びトノサマガエル）	53
21	(2) 薬理作用、特に中枢作用（マウス、ラット及びウサギ）	54
22	11. 微生物学的影響に関する試験	57
23	(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）①	57
24	(2) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC②	57
25	(3) ヒト臨床分離菌に対する MIC	58
26	Ⅲ. 国際機関における評価	60
27	1. 諸外国の評価書	60
28	(1) JECFA における評価書	60
29	(2) EMEA における評価	61
30	Ⅳ. 食品健康影響評価	63
31	1. 毒性学的 ADI について	63
32	2. 微生物学的 ADI について	63
33	3. ADI の設定について	64
34	表 50 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較	65
35	表 51 EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	65
36	〈別紙 1：検査値等略称〉	67
37	〈参照〉	69

1 〈審議の経緯〉

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1） **【厚労告示】**

2012 年 7 月 18 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0718 第 15 号）、関係資料の接受

2012 年 7 月 23 日 第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）

2016 年 9 月 14 日 第 115 回肥料・飼料等専門調査会

2

3 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2015 年 6 月 30 日まで) (2015 年 7 月 1 日から)

熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理*)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理*)	熊谷 進
三森 国敏 (委員長代理*)	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

* : 2012 年 7 月 2 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〉

(2016 年 4 月 1 日から)

今井 俊夫 (座長)
山中 典子 (座長代理)
荒川 宜親 管井 基行
石原 加奈子 高橋 和彦
今田 千秋 戸塚 恭一
植田 富貴子 中山 裕之
桑形 麻樹子 宮島 敦子
小林 健一 宮本 亨
佐々木 一昭 山田 雅巳
下位 香代子 吉田敏則

6

7 〈第 115 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

8 唐木 英明

9

要 約

抗生物質である「スペクチノマイシン」(CAS No.1695-77-8) について、JECFA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

[以降は審議後に記載。]

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗生物質

2. 有効成分の一般名

和名：スペクチノマイシン

英名：Spectinomycin

3. 化学名

IUPAC

和名：(2R,4aR,5aR,6S,7S,8R,9S,9aR,10aS) - 4a,7,9 - トリヒドロキシ - 2 - メチル
- 6,8 - ビス(メチルアミノ)デカヒドロ - 4H - ピラノ[2,3-b][1,4]ベンゾジオキシシ
- 4 - オン

英名：(2R,4aR,5aR,6S,7S,8R,9S,9aR,10aS)-4a,7,9-Trihydroxy-2-methyl
-6,8-bis(methylamino)decahydro-4H-pyrano[2,3-b][1,4]benzodioxin-4-one

CAS (No. 1695-77-8)

和名：(2R,4aR,5aR,6S,7S,8R,9S,9aR,10aS) - 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]
ベンゾジオキシシ - 4 - オン

英名：(2R,4aR,5aR,6S,7S,8R,9S,9aR,10aS)-Decahydro-4a,7,9
-trihydroxy-2-methyl-6,8-bis(methylamino)-4H-pyrano[2,3-b][1,4]benzodioxin-4-
one

(参照 2) [Merck Index]

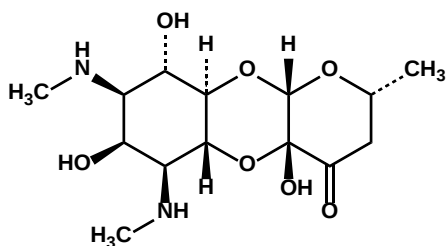
4. 分子式

$C_{14}H_{24}N_2O_7$ (参照 2) [Merck Index]

5. 分子量

332.35 (参照 2) [Merck Index]

6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

7. 使用目的及び使用状況

スペクチノマイシンは、1961 年にアップジョン中央研究所によって開発されたアミノグリコシド系抗生物質であり、*Streptomyces spectabilis* より生産される。グラム陰性菌に対して高い効力が知られている。

海外では、動物用医薬品として、細菌性呼吸器感染症や腸管感染症の治療薬として使用されており、単独又は他の抗生物質とともに牛、豚及び鶏に対して注射又は経口投与される。ヒト用医薬品としては、合併症を伴わない淋病の治療に用いられる。（参照 3、参照 4）[FAS 33, p1] [JJA 1976 論文 1, p783]

日本では、2011 年まで、鶏（採卵鶏を除く）の呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症の治療のため飲水添加剤として承認されていたが、現在は使用されていない。ヒト用医薬品としては、淋菌感染症の治療薬（筋肉内注射筋注用）として使用されている。石原専門委員修文

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。（参照 1）[厚生労働省]

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA の評価書等を基に、スペクチノマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット）

①反復経口投与

ラット（SD 系、雌雄各 2 匹/群）に ^3H 標識スペクチノマイシン²を 3 日間経口投与（5 mg/kg 体重/日）し、尿及び糞（各投与の 24 時間後）並びに組織及び血漿（最終投与 24 時間後）を採取し、総放射活性濃度を測定した。

投与量の 4～7%が吸収され、糞中には平均 44.6%（10～84%）が、尿中には僅か 5.4%（4～7%）が検出された。組織中の濃度は、いずれも低かったが、その中で腎臓の濃度が最も高かった（筋肉及び脂肪(<0.1 µg eq/g)、肝臓(平均値 0.12 µg eq/g)、腎臓(0.2～0.6 µg eq/g)）。（参照 3、5）[\[FAS 33, p1-2\]](#) [\[JECFA 41/6, p65-66\]](#)

②単回筋肉内投与

ラット（SD 系、雄、4～5 週齢、3 匹/時点）にスペクチノマイシンを単回筋肉内投与（100 mg/kg 体重）し、投与 0.5、1、2、4 及び 6 時間後に組織及び血清を採取し、バイオアッセイにより組織及び血清中のスペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界不明）。結果を表 1 に示した。

高用量の投与であったが、スペクチノマイシンは腎臓と血清のみに分布し、他の組織からは検出されなかった。（参照 4）[\[JJA 1976 論文 1, p786-787\]](#)

表 1 ラットにスペクチノマイシンを単回筋肉内投与後の組織及び血清中濃度（µg/g 又は µg/mL）

組織等	投与後時間（h）				
	0.5	1	2	4	6
脳	—	—	—	—	—
心臓	—	—	—	—	—
肝臓	—	—	—	—	—
腎臓	129	微量検出	—	—	—
肺	—	—	—	—	—
脾臓	—	—	—	—	—
筋肉	—	—	—	—	—
血清	680	150	微量検出	—	—

n=3 平均値か否かは不明
—：不検出

² 6'位のメチル側鎖を標識したもの

③反復筋肉内投与

ラット（SD 系、雌雄各 1 匹/群）に ^3H 標識スペクチノマイシンを 1～5 日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）し、尿及び糞（各投与の 24 時間後）並びに組織及び血漿（最終投与 24 時間後）を採取し、総放射活性濃度を測定した。

投与量の大半（54～73%）は尿中に排泄され、残り（1～24%）は糞中に排泄された。組織中濃度は、腎臓（1.8～10.6 $\mu\text{g eq/g}$ ）を除き、低値であった（表 2）。（参照 2、5）
[FAS 33, p1-2] [JECFA 41/6, p65-66]

表 2 ラットに ^3H 標識スペクチノマイシンを 1～5 日間筋肉内投与後の組織中濃度（ $\mu\text{g eq/g}$ ）

組織	投与期間（日）				
	1	2	3	4	5
肝臓	0.3、0.4	0.5、0.6	0.7、0.6	0.2、0.2	0.3、0.3
腎臓	3.1、3.5	5.4、4.2	6.8、8.4	10.6、1.8	3.2、3.2
筋肉	0.1、0.1	0.4、0.1	0.2、0.1	0.3、0.1	0.1、0.1
脂肪	<0.1、0.1	0.2、0.2	0.2、0.1	0.1、0.1	0.1、0.1

n=2

上記の①及び③の試験で得られた結果については、以下のように考察されている。

経口投与後の組織における総放射活性濃度に占めるトリチウム水の割合の平均値は、肝臓では 70.4%、筋肉では 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が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 又は $-\text{CHO}$ に代謝されることを示すものと考えられた。経口投与後の腎臓におけるトリチウム水の割合の平均値は 37.7%であり、トリチウム水以外の標識体はスペクチノマイシンの未変化体及び代謝物に相当した。

筋肉内投与後の組織における総放射活性濃度に占めるトリチウム水の割合の平均値は、腎臓 5.3%、筋肉 66.6%、肝臓 44.9%であった。

経口投与及び筋肉内投与で得られた結果から、腎臓が標的組織であることが明らかになった。また、 ^3H 標識スペクチノマイシンはトリチウム水に代謝されるが、トリチウム水以外の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が示されており、6' 位のメチル側鎖を ^3H 標識した試験については、代謝試験として有効であると示唆された。（参照 5） [JECFA 41/6, p65-66]

④単回静脈内投与

ラット（SD 系、雄、5 匹）にスペクチノマイシンを単回静脈内投与（10 mg/kg 体重）し、血漿を経時的（投与前及び投与後 15 分から 48 時間までの計 14 時点）に採取するとともに、尿（投与後 12 時間以内は 6 時間間隔、投与後 12 から 48 時間までは 12 時間間隔）を採取し、LC-MS/MS によりスペクチノマイシン濃度を測定した（定量限界 1.5 ng/mL）。

測定の結果から非コンパートメント及びコンパートメントモデル分析して求められた薬物動態パラメーターを表 3 に示した。

血漿中濃度の推移は 3 相性を示し、 α 相での $T_{1/2}$ は 0.24 時間と短く、 β 相での $T_{1/2}$ は 0.75 時間と長くなり、 γ 相での $T_{1/2}$ は 19.5 時間と著しく遅延した。AUC の 98% を α 相及び β 相が占めることから、 γ 相は薬物感作に大きく寄与しないことが示唆された。 γ 相での血漿中濃度は C_0 の 1,000 分の 1 から 10,000 分の 1 以下であり、標的細菌 に対する最小発育阻止濃度 (MIC) より低値であることから、 γ 相はスペクチノマイシンの抗菌効果に寄与しないと考えられた。 V_d の平均値が 0.75 L/kg であることは薬物の分布が細胞外液までに限定されることを示唆しており、スペクチノマイシンの血漿中タンパク質結合率が 13.0 % と低いことによっても裏付けられた。投与薬物のごく少量が長期に渡って体内に残留することは、アミノ配糖体系抗生物質や多くのアミン剤に広く観察されており、組織深層部のコンパートメントからの薬物の漏出に時間がかかることと関連するものであるが、その機序にはリソゾーム内での捕捉や膜リン脂質との複合体形成が関わっているものと推測されている。石原専門委員修文

静脈内投与後に薬物の約 55% が尿中に未変化体のまま排泄されたことは、腎及び腎以外の排泄経路がほぼ同等に寄与することを示している。 CL_{renal} は 0.359 L/h/kg、腎以外の排泄経路によるクリアランスは 0.290 L/h/kg であった。スペクチノマイシンの腎排泄比率 (E_{ratio}) は 1.0 であり、正味の再吸収又は分泌を伴わない腎糸球体濾過が主たる腎排泄過程であることを示唆している。

ラットでのスペクチノマイシンの薬物動態において、 β 相での短い $T_{1/2}$ と体内からの急速な薬物の消失が観察されたが、他の動物種で報告されたこれまでの成績と同等であった。他の動物種で長期の γ 相に関する成績が見当たらないのは、これまでの報告では十分な感度をもつ分析法が使われなかったことや投与後の血漿の採取期間が短かったためと考えられた。(参照 6) [Pharmazie_2013]

表 3 ラットにスペクチノマイシンを単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	非コンパートメント	3-コンパートメントモデル
C_0 ($\mu\text{g/mL}$)	44.3 ± 4.1	37.8 ± 10.9
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$)	16.8 ± 1.8	15.7 ± 2.4
V_d (L/kg)	0.756 ± 0.342	0.747 ± 0.218
CL (L/h/kg)	0.602 ± 0.069	0.649 ± 0.103
MRT (h)	0.757 ± 0.664	1.11 ± 0.50
$T_{1/2} \alpha$ (h)	—	0.237 ± 0.069
$T_{1/2} \beta$ (h)	—	0.754 ± 0.372
$T_{1/2} \gamma$ (h)	—	19.5 ± 9.0
f_e	0.553 ± 0.144	
CL_{renal} (L/h/kg)	0.359 ± 0.086	
E_{ratio}	1.00 ± 0.29	

n=5 平均値 $\pm$ 標準偏差 SD 石原専門委員修文

【佐々木専門委員コメント】

Vd が 0.75 L/kg ということは、一般的には細胞内までの分布を示しますので、参考資料における「細胞外液までに限定される」ということはおかしいので、「Vd の平均値が 0.75 L/kg である…によっても裏付けられた。」までの一文は削除してもよいと思います。

(2) 薬物動態試験（イヌ、単回経口投与）

イヌ（ビーグル種、雌雄不明、3 頭/群）にスペクチノマイシン塩酸塩を単回強制経口投与（100 又は 500 mg/kg 体重）し、バイオアッセイにより血清中の抗菌活性が投与後 24 時間にわたり測定された（検出限界不明）（定量範囲 6.25～200 µg/mL）。

スペクチノマイシンは僅かに吸収され、100 又は 500 mg/kg 体重投与群での C_{max} の平均値は、それぞれ ~~21.622~~ 又は 80.23 µg/mL であり、 T_{max} はそれぞれ 1.5 及び 3 時間であった。100 mg/kg 体重投与群での $T_{1/2}$ は 2.72 時間であった。（参照 3、5、7、8）

[FAS 33, p2] [JECFA 41/6, p66][Upjohn 資料, p13, 15] [Stern et al., 1984a] 宮島専門
委員修文

(3) 薬物動態試験（牛）

①単回筋肉内投与

牛（ホルスタイン種、去勢雄牛、体重 150 kg、2 頭）に 3H 標識スペクチノマイシン硫酸塩水和物を単回筋肉内投与（スペクチノマイシンとして 22 mg/kg 体重）し、薬物動態が調べられた。尿及び糞については剖検前まで全量を採取した。供試牛は投与 24 時間又は 72 時間後に剖検し、肝臓、腎臓、肺、筋肉及び全消化管内容物を採取した。

投与 24 時間後に剖検された 1 頭では、投与量の大半が投与後 24 時間以内の尿（55.8%）及び糞（20.0%）に検出された。尿及び糞中の放射活性のうち、トリチウム水の割合はそれぞれ 2.2%及び 4.9%であった。肝臓、肺、腎臓及び筋肉中の放射活性は、それぞれ投与量の 1.1%、0.2%、0.8%及び 3.2%と低値であり、そのうちトリチウム水が占める割合はそれぞれ 13.1%、60.0%、5.4%及び 100%であった。投与 72 時間後に剖検されたもう 1 頭でも、投与量の多くが投与後 24 時間内の尿（45.3%）及び糞（37.7%）に検出され、トリチウム水の割合はそれぞれ 2.5%及び 3.5%であった。肝臓、肺、腎臓及び筋肉中の放射活性は、それぞれ投与量の 1.0%、0.2%、0.5%及び 2.0%と低値であり、そのうちトリチウム水が占める割合はそれぞれ 11.6%、44.8%、4.0%及び 100%であった。

体内で検出されたトリチウム水総放射活性の投与薬剤総放射活性に対する割合は、投与後 24 時間剖検牛では 6.7%、72 時間剖検牛では 5.8%であったが、投与標識化合物はトリチウム水を 3.3%含有していることから、差し引き 3.4%及び 2.5%（平均値 2.9%）が、投与標識化合物のうち体内においてトリチウム水へ変換したこととなる。

（参照 5、9） [JECFA 41/6, p66-67] [Roof et al., 1993]

②反復筋肉内投与

牛（アンガス・ヘレフォード交雑種、ヘレフォード種又はリムジン種、去勢雄、3 頭

1 /時点、対照牛 1 頭/時点) にスペクチノマイシンを 4 日間筋肉内投与 (20 mg/kg 体重/
2 日) し、薬物動態が調べられた。供試牛は最終投与 6 時間後、3 日後又は 7 日後に剖検
3 した。投与量の大半は投与後 24 時間以内に尿中に排泄され、投与量の 78% が投与 7 日
4 後までに回収された。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の濃度は投与 6 時間後に剖検した群
5 で最高値となった (投与量の約 1~1.5%)。組織中濃度は投与 3 日後では有意に低下し
6 (投与量の 0.3~0.6%)、投与 7 日後では更に低下していた (投与量の 0.1~0.3%)。(参
7 照 3) [FAS 33, p3]

8
9 ③単回静脈又は筋肉内投与

10 子牛 (ホルスタイン種、雌雄不明、6 頭/群又は 12 頭/群) にスペクチノマイシン (20
11 mg/kg 体重) を単回静脈内 (6 頭) 又は筋肉内投与 (12 頭) し、薬物動態が調べられた。
12 静脈内投与後、血中濃度は速やかに上昇後、速やかに下降し、血漿中の $T_{1/2}$ は 1~2.5 時
13 間程度であった。筋肉内投与においても、血中濃度は速やかに上昇した ($T_{max}=0.1\sim0.8$
14 時間)。 $T_{1/2}$ は 1~2 時間程度であった。(参照 3) [FAS 33, p3]

15
16 ④単回静脈又は筋肉内投与 (単剤)、反復筋肉内投与 (混合剤)

17 牛 (ホルスタイン種、雌、体重 496.0~560.0 kg、4 頭/群(静脈内投与群：乳房炎非り
18 患牛、筋肉内投与群：潜在性乳房炎り患牛(少なくとも正常な 1 分房と潜在性乳房炎に
19 患した 1 分房を持つ)) にスペクチノマイシンを単回静脈内又は筋肉内投与 (20 mg/kg
20 体重) し、バイオアッセイにより血清及び乳汁中のスペクチノマイシン濃度を測定した
21 (検出限界：血清 3 $\mu\text{g/mL}$ 、乳汁 5 $\mu\text{g/mL}$)。

22 また、潜在性乳房炎り患牛 2 頭にスペクチノマイシン・タイロシン混合剤を単回筋肉内
23 投与 (40 mg/kg 体重(スペクチノマイシンとして 20 mg/kg 体重)) した後、1 時間毎に
24 3 回筋肉内投与 (15 mg/kg 体重(スペクチノマイシン 10 mg/kg 体重)) し、同様に血清
25 中及び乳汁中のスペクチノマイシン濃度を測定した。

26 単回静脈内投与後の薬物動態パラメーターを表 4 に示した。

27 静脈内投与群での血清中 C_0 の平均値は 67.2 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ の平均値は 1.01 時間であっ
28 た。血清中スペクチノマイシン濃度は速やかに低下し、投与後 6 時間では検出されなかつ
29 った。乳汁中スペクチノマイシン濃度も漸減し、投与 5 時間後では検出されなかった。
30 筋肉内投与群では、血清中 C_{max} の平均値は約 55 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 3 時間、投与後 8 時間
31 では血清中に検出されなかった。乳汁中スペクチノマイシン濃度は、正常分房及び潜在
32 性乳房炎分房ともに漸減し、それぞれ投与後 6 又は 7 時間では検出されなかった。

33 スペクチノマイシン・タイロシン混合剤投与牛における血清及び乳汁中のスペクチノ
34 マイシン濃度の測定結果を表 5 に示した。初回投与後 3~4 時間の血清中スペクチノマ
35 イシン濃度がほぼ一定に維持されている時、各分房毎の乳汁中スペクチノマイシン濃度
36 も分房の状態に関わらずほぼ一定であった。(参照 3、5、7、10) [FAS 33, p3] [JECFA
37 41/6, p66][Upjohn 資料, p13, 15][AJVR 1973]

表 4 牛にスペクチノマイシンを単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

個体番号	薬物動態パラメーター			
	C ₀ (μg/mL) 宮島専門委員 修文	T _{1/2} (h)	K _D 一次消失速度 定数 (%/h)	V _D 分布容積の kg 体重当たりの <u>分布容積の</u> 割 合 (%)
No. 1	58.8	0.83	83.4	33.2
No. 2	70.5	1.10	63.0	29.4
No. 3	62.6	0.86	85.8	28.6
No. 4	77.0	1.27	54.5	26.8
平均値	67.2	1.01	71.6	29.5

表 5 牛にスペクチノマイシン・タイロシン混合剤を反復筋肉内投与後の血清及び乳汁中スペクチノマイシン濃度 (μg/mL)

乳房			血清中濃度 (μg/mL)	乳汁 pH	乳汁中濃度 (μg/mL)
個体番号	分房別	状態			
No.5	左前	正常	30.0～34.0	6.5	14.0
	右前	正常		6.5	16.0
	左後	乳房炎		7.1	18.5
	左前	正常		6.5	12.5
No.6	左前	正常	12.5～17.5	6.8	10.0
	右前	乳房炎		7.1	12.5
	左後	乳房炎		7.4	12.5
	左前	正常		6.5	18.0

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と、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を比較した結果、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。
(参照 5) [JECFA 41/6, p66]

⑤単回筋肉又は静脈内投与（混合剤）、反復筋肉内投与（混合剤）

牛（種及び雌雄不明、体重 60～80 kg）にリンコマイシン・スペクチノマイシン混合剤（15 mg/kg 体重(スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重)）を単回筋肉内又は静脈内投与した試験（試験 1）と、6 回筋肉投与した試験（試験 2）の 2 種類の薬物動態試験が実施された。HPLC によりスペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界 0.1 μg/g）。

試験 1：牛 6 頭を A 群と B 群に 3 頭ずつ無作為に割り当て、A 群には静脈内、B 群には筋肉内投与した。投与後 24 時間までの 10 時点で血漿試料を採取した。14 日間の休

薬期間後、A 群には筋肉内、B 群には静脈内投与した。

試験 2：牛 20 頭を 5 頭ずつ 4 群に割り当て、6 回筋肉内投与した。初めの 2 回は 12 時間毎、残りの 4 回は 24 時間毎に投与した。血漿は各群の 1 頭から採取し、5 回目の投与までは投与前に、6 回目の投与からは、投与後 12 時間までの 6 時点で採取した。

試験 1 では、単回筋肉内投与後にスペクチノマイシンは速やかに吸収され、血漿中 $C_{\max}$ は $20.0 \pm 3.10 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$ は 0.33～0.67 時間であった。投与後のスペクチノマイシンの薬物動態は、単回筋肉内及び静脈内投与で類似しており、投与 12 時間後のスペクチノマイシン平均血漿中濃度は、単回静脈内投与で $0.2 \mu\text{g/mL}^3$ 、単回筋肉内投与で $0.28 \mu\text{g/mL}^4$ であった。単回筋肉内及び静脈内投与後の AUC は等しく、筋肉内投与部位からのスペクチノマイシンの生物学的利用率は 100%であることが示された。また、単回筋肉内及び静脈内投与のいずれの場合も $T_{1/2}$ は約 2 時間であり、血漿中の消失は速やかであることが示された。

試験 2 では、最終投与 12 時間後のスペクチノマイシン平均血漿中濃度は $0.4 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ で、単回投与後に得られた結果と一致していた。反復投与後の薬物動態モデルは、単回投与後の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。反復投与モデルでは β 相の $T_{1/2}$ が長くなると推察された。

(参照 5) [JECFA 41/6, p67]

⑥反復皮下投与

牛（種及び雌雄不明、4 頭/時点）に ^3H 標識スペクチノマイシンを 5 日間皮下投与（15 mg/kg 体重/日）し、薬物動態が調べられた。最終投与 1、5、10 及び 15 日後、組織を採取した。

排泄物及び組織における中の放射活性の回収率分布データを表 6 に、最終投与 5 日後の組織中放射活性濃度を表 7 に示した。

排泄物中の放射活性の 90%以上は最終投与後 24 時間以内に検出された。血漿中 β 相の $T_{1/2}$ は約 8 日間であった。トリチウム水として測定された放射活性は投与量の 4%未満であった。

表 7 に示したように、肝臓及び腎臓中には相当量の放射活性が測定されたが、筋肉及び脂肪中の放射活性は低値であり、休薬期間の後半に検出された放射活性のほとんどはトリチウム水であった。なお、数値はトリチウム水について補正済みである。

投与期間中に採取した尿を HPLC/MSAPCI 質量分析法により測定した結果、8 種類のスペクチノマイシン代謝物が検出された。

未変化体は、尿中から検出された薬物の約 62～64%を占め、検出された代謝物の合計は 9%以下であった。腎臓には未変化体のみが検出され、肝臓に検出された主な代謝物はジヒドロスペクチノマイシンであった。腎臓でのスペクチノマイシンの割合は、総残留量の 6.6～15.3%の範囲であり、肝臓では最高でも総残留量の 4.2%以下であった。なお、筋肉及び脂肪中の残留濃度は非常に低いため、代謝物のプロファイリングや同定は

³ 参考文献の単位は $\mu\text{g/g}$

⁴ 参考文献の単位は $\mu\text{g/g}$

困難であったが、JECFA においてスペクチノマイシンの ADI が微生物学的エンドポイントに基づいて設定されていることから、代謝物の抗菌活性が未変化体と同等でなければ、代謝物を同定することはあまり重要でないと考察された。（参照 11）[\[JECFA 41/11, p120-121\]](#)

表 6 牛に ^3H 標識スペクチノマイシンを 5 日間皮下投与後の排泄物及び組織における放射活性の回収率 (%) ^a

対象試料	最終投与後日数（日）			
	1	5	10	15
尿	69.35	84.48	77.07	77.17
糞	7.67	5.32	6.26	8.35
組織	3.30	1.42	0.89	0.71
合計	80.31	91.23	84.21	86.22

n=4

^a : 投与量に対する割合

表 7 牛に ^3H 標識スペクチノマイシンを 5 日間皮下投与後の組織中濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

対象試料	最終投与後日数（日）			
	1	5	10	15
肝臓	32.4	18.8	7.54	4.54
腎臓	59.6	14.2	4.50	2.66
筋肉	1.03	0.36	0.36	0.29
脂肪	1.27	1.06	0.83	0.77

n=4

【事務局より】

表 6 に示されている数値について、糞や尿の割合が経時的に漸増していないことから、累積値ではないと推測されます。また、漸減もしていないことから、何に対する割合か不明です。

表 6 の取扱いについて、ご検討お願いいたします。

【山中専門委員コメント】

組織中の%は着実に低下していますが、表 7 にある組織だけを検査していて、しかも筋肉と脂肪は全身の筋肉を全て採材することはできない（一定量で測定）と考えると、たとえ筋肉、脂肪量を見積もっていたとしても各群 4 頭で当然ばらつきが出てくるのではないのでしょうか。マウスなどであれば、各臓器を定量した後屠体全体をまとめて測るなどもできるでしょうが、牛ですので、採材しなかった組織などとのバランスで糞、尿との割合ではずれが出る、総量についても同じということと思います。また、これ以外の動態の調査では排泄が早いようなので、糞、尿の特に 5 日以降の数字は累積と考えた場合、もはや増えないと考えてよいと思います。

排泄分はだいたい同様であって、組織中濃度は（もともと高くないものが）漸減する、と読んでよいのではないでしょうか。

【宮島専門委員コメント】

表 6 は、最終投与後 1, 5, 10, 15 日目にそれぞれ 4 頭の牛を剖検し、その日までの尿、糞から回収された放射活性と、剖検した組織から回収された放射活性を、投与された放射活性に対し回収率として記載していると思います。

⑦単回筋肉、静脈内又は皮下投与

牛（ホルスタイン種、雄、7 週齢、6 頭）に、³H 標識スペクチノマイシンの筋肉内、静脈内及び皮下に単回投与（10 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。本試験では、全ての供試牛に対して各投与経路での単回投与を行い、投与毎に 7 日間の休薬期間を設けた。

薬物動態パラメーターを表 8 に示した。

筋肉内及び皮下投与後、スペクチノマイシンは速やかに吸収され、β相の $T_{1/2}$ は比較的短かった。また、筋肉内及び皮下投与での生物学的利用率は 100%以上と算定された。

（参照 11）[\[JECFA 41/11, p120\]](#)

表 8 牛に ³H 標識スペクチノマイシンを静脈内、筋肉内及び皮下単回投与後の薬物動態パラメーター

投与方法	薬物動態パラメーター					
	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC (μg·h/mL)	T _{1/2} β (h)	T (h)	F (%) (生物学的利用率)
静脈内			65.1	1.76	2.26	
筋肉内	27	0.61	76.7	1.52	2.69	118
皮下	19.9	1.06	77.3	1.83	3.04	120

【事務局より】

表中の T(h)は何を表しているのか分からないので、削除してもよろしいでしょうか？

【宮島専門委員コメント】

薬物動態のパラメータで、記載の順番、単位等より、MRT の値だと思われます。

【佐々木専門委員コメント】

参照資料には記載されていませんが、MRT の可能性が高いと思います。

（４）薬物動態試験（羊）

①単回静脈内又は筋肉内投与

羊（アワシ種、雌、体重 51～62 kg、3 頭/群（静脈内投与群：乳房炎非り患羊、筋肉内投与群：潜在性乳房炎り患羊（少なくとも正常な 1 分房と潜在性乳房炎にり患した 1 分房を持つ））にスペクチノマイシンを単回静脈内又は筋肉内投与（20 mg/kg 体重）し、バイオアッセイにより血清及び乳汁中濃度を測定した（検出限界：血清 3 µg/mL、乳汁 5 µg/mL）。

静脈内投与後の血清中からの薬物動態パラメーターを表 9 に示した。

静脈内投与群では、血清中 C_0 は平均 70.5 µg/mL、 $T_{1/2}$ は平均 1.10 時間であった。血清中の濃度は速やかに低下し、6 時間後には検出されなかった。

筋肉内投与群では、血清中 C_{max} の平均値は約 53 µg/mL、 $T_{1/2}$ は 3 時間、投与 8 時間後では血清中に検出されなかった。乳汁中スペクチノマイシン濃度は、正常分房及び潜在性乳房炎分房ともに漸減し、それぞれ投与後 6 又は 5 時間では検出されなかった。（参照 3、7、10） [FAS 33, p2] [Upjohn 資料, p13, 15] [AJVR 1973]

表 9 羊にスペクチノマイシンを単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

個体番号	薬物動態パラメーター			
	C_0 (µg/mL) 宮島専門委員 修文	$T_{1/2}$ (h)	K_D 一次消失速度 定数 (%/h)	V_D 分布容積の kg 体重当たりの 分布容積の割 合 (%)
No. 1	68.5	0.88	78.7	34.2
No. 2	73.0	1.25	55.4	28.7
No. 3	70.0	1.16	59.7	29.3
平均値	70.5	1.10	64.6	30.7

②単回静脈内又は筋肉内投与

羊（種不明、雌、1～1.5 歳、5 頭）にスペクチノマイシンを単回筋肉内投与（20 mg/kg 体重）し、経時的（投与後 5 分から 24 時間までの計 11 時点）に血清を採取し、バイオアッセイにより血清中濃度を測定した（検出限界 10 µg/mL）。更に 15 日の休薬期間の後、単回静脈内投与（20 mg/kg 体重）し、同様に血清中の濃度を測定した。

静脈内及び筋肉内投与における薬物動態パラメーターを表 10 に示した。

その結果、静脈内投与後の血清中濃度はオープン 2 - コンパートメントモデルに一致することが明らかとなった。最高血中濃度は静脈内投与では 281 µg/mL、筋肉内投与では 32 µg/mL に達し、筋肉内投与での T_{max} は約 40 分であった。血中からの薬物の消失については、静脈内投与では α 相及び β 相の $T_{1/2}$ とともにそれぞれ約 10 分及び約 2 時間と短く、筋肉内投与での $T_{1/2}$ は約 4 時間と長かった。筋肉内投与における生物学的利用率は約 80% で、他の薬物動態試験での牛及び羊での筋肉内投与時の生物学的利用率（104～118%）に比べてやや低値であった。（参照 12） [SCVMJ_2012]

表 10 羊にスペクチノマイシンを単回静脈内又は筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投 与 方 法	薬物動態パラメーター							
	C ₀ 又は C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg・h/mL)	T _{1/2} (h)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)	MRT (h)	F (%) 生物学的 利用率
静 脈 内 投 与	281.32 ± 26.71	—	254.366 ± 1.81	—	0.175 ± 0.048	2.078 ± 0.419	2.388 ± 0.368	—
筋 肉 内 投 与	32.478 ± 1.19	0.667 ± 0.023	208.603 ± 5.67	3.995 ± 0.065	— —	— —	5.931 ± 0.083	80.51 ± 2.92

n=5 平均値±標準誤差

③単回静脈内又は筋肉内投与（混合剤）

羊（品種・雌雄不明、5 頭/群）にリンコマイシン・スペクチノマイシン混合剤（15 mg/kg 体重（スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重））を単回静脈内又は筋肉内投与し、更に 3 週間の休薬期間の後、3 日間筋肉内投与（投与量は上記と同じ）し、HPLC により血漿中のスペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界 0.1 µg/g）。

血液試料を経時的（投与前、投与後 0.25 から 24 時間までの計 12 時点）に採取した。薬物動態パラメーターを表 11 に示した。

表 11 羊にリンコマイシン・スペクチノマイシン混合剤を単回静脈内又は筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与方法	薬物動態パラメーター					
	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg・h/mL)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	F (%) 生物学的 利用率
静脈内		—	71.2	1.34	2.1	—
筋肉内	23.1	0.78	72.7	1.62	2.6	104

n=5

静脈内投与後の薬物濃度と時間に関するデータは、一次速度式に従う筋肉内投与後のデータと同様に、オープン 1 コンパートメントモデルに一致した。筋肉内投与後のスペクチノマイシンの生物学的利用率は 100%であった。羊でのスペクチノマイシンの薬物動態パラメーターの値は、牛での薬物動態パラメーターの値と類似していた。

スペクチノマイシンを 3 日間投与した場合、投与 1 から 3 回目まで C_{max}、AUC 及び累積係数に有意差は認められなかった。C_{max} 及び C_{min} から算出した累積係数からは、

反復投与時の薬物の蓄積性は認められなかった。（参照 11）[\[JECFA 41/11, p121\]](#)

（5）薬物動態試験（豚）

①単回筋肉内又は経口投与

豚（種不明、雄、8～10 週齢、1 頭/投与）に ^3H 標識スペクチノマイシンを単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）又は単回経口投与（44 mg/kg 体重）し、標識の安定性と薬物の分布が調べられた。筋肉内投与では投与 12 時間後に、経口投与では投与 24 時間後にそれぞれ剖検し、組織等中の総放射活性濃度を測定した。

結果を表 12 に示した。投与量のうち、極少量が呼気から排出された。経口投与の場合、投与量の大部分（79%）は消化管内に滞留しており、尿中へ僅か 5%しか排泄されなかったことから、経口投与でのスペクチノマイシンの吸収は少量であることが示された。また、組織中に検出された放射活性の投与量に対する割合は 0.09～2.9%であった。一方で、筋肉内投与の場合では投与量の大部分（58.38%⁵）が尿中に排泄された。また、組織中に検出された放射活性の投与量に対する割合は、経口投与の場合よりもやや高い結果であったが、いずれも低レベルであった（0.21～3.69%）。筋肉内投与後の腎臓中の残留物のほとんどが 6'位メチル側鎖の ^3H 標識をそのまま保持しており、残留量に占めるトリチウム水の割合は僅か 1.6%であったのに対し、経口投与後では、32%をトリチウム水が占めていた。

^3H 標識スペクチノマイシンの純度は 87.74%であり、2 種の主な不純物のうち、一方は同定されていないが、他方はピラン環の 3'-位が水酸基に還元されたスペクチノマイシンと同定された。筋肉内投与後の供試豚の尿を HPLC で分析した結果、 ^3H 標識スペクチノマイシンはこれらの 2 種類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。一方で、経口投与後の供試豚の尿からはトリチウム水、スペクチノマイシン及び 2 種類の不純物が検出された。未同定の不純物の含量は、投与薬物中では 3.5%、尿中では 14.5%であったことから、当該不純物は代謝物として生成しうると考えられた。（参照 2、5、13）[\[FAS 33, p2\]](#) [\[JECFA 41/6, p67\]](#) [\[Roof & Jaglan, 1993\]](#)

表 12 豚に ^3H 標識スペクチノマイシン単回筋肉内又は経口投与後の組織等中の薬物分布（%）

対象試料	筋肉内投与		経口投与	
	投与量に対する割合（%）	残留量に占めるトリチウム水の割合（%）	投与量に対する割合（%）	残留量に占めるトリチウム水の割合（%）
呼気	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

⁵ 参照 [52](#) では 55.4%と記載されている。

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
総残留量	65.88		87.07	

②混餌投与（混合剤又は単剤）

豚（種、雌雄及び頭数不明）にリンコマイシン・スペクチノマイシン混合剤（88 ppm、（スペクチノマイシンとして 44 ppm（1.6 mg/kg 体重/日に相当））又はスペクチノマイシン単独（1.6 mg/kg 体重/日）を 8 日間混餌投与し、薬物動態が調べられた。リンコマイシンは、最終投与 3 又は 6 時間後では、血漿中に約 40 µg/mL 検出されたが、12 時間後には検出されなかった。一方で、スペクチノマイシンは、いずれの供試豚の血漿からも検出されなかった（HPLC による検出限界 0.1 µg/mL）。（参照 3、7）[\[FAS 33, p2\]](#)[\[Upjohn 資料, p13\]](#)

③混餌投与（混合剤）

豚（種及び雌雄不明、体重 30～40 kg、4 頭）にリンコマイシン・スペクチノマイシン混合剤（88 ppm（スペクチノマイシンとして 44 ppm））を 7 日間混餌投与し、薬物動態が調べられた。投与期間中、糞、尿及び血液を毎日採取した。最終投与後に消化管を採取した。消化管及び排泄物中の濃度はバイオアッセイ（定量限界 1.06～6.73 µg/g）と HPLC（検出限界 1.27～2.0 µg/g）を用い、血漿中濃度は GC/MS（定量限界 0.03 µg/mL）により測定した。

結果を表 13 に示した。血漿中濃度は、全ての時点で定量限界以下であった（~~定量限界 0.03 µg/mL~~）。スペクチノマイシン単独の 7 日間混餌投与試験と同様、スペクチノマイシンは糞中に最も多く残留していた。バイオアッセイ及び HPLC では、いずれも同様の測定結果が得られた。（参照 5、7）[\[JEFCA 41/6, p67-68\]](#)[\[Upjohn 資料, p13-16\]](#)

表 13 豚にリンコマイシン・スペクチノマイシン混合剤の 7 日間混餌投与後の消化管、血漿及び排泄物中~~残留~~濃度（µg/mL 又は µg/g）

対象試料	バイオアッセイによる 測定値	機器による 測定値
胃	9.0	7.2
小腸	22.5	14.8
大腸（結腸求心回）	32.2	19.7
大腸（結腸遠心回）	28.7	33.2
糞	52.4	49.4
尿	1.9	1.9
血漿	—	< 0.03

n=4

【事務局より】

- ・「Large Intestine, Ascending」を「結腸求心回」と訳しました。
- ・「Large Intestine, Descending」を「結腸遠心回」と訳しました。

④単回筋肉内投与

豚（種不明、雌雄、6 頭）にスペクチノマイシンを単回筋肉内投与（20 mg/kg 体重）し、薬物動態が調べられた。 T_{max} は 0.5 時間、 C_{max} は 52 $\mu\text{g/mL}$ であった。 $T_{1/2}$ は約 1.78 時間であった。血漿中のスペクチノマイシン濃度は速やかに低下し、14 時間以内に検出限界未満となった。（参照 3、7）[\[FAS 33, p3\]](#)[\[Upjohn 資料, p14-15\]](#)

⑤単回筋肉内投与

豚（種及び雌雄不明、12 頭）にスペクチノマイシン硫酸塩又は塩酸塩を単回筋肉内投与（スペクチノマイシンとして 15 mg/kg 体重）し、スペクチノマイシン硫酸塩及び塩酸塩の血漿中薬物動態と生物学的利用率が比較された。それぞれの投与の間には 2 週間の休薬期間を設けた。血液試料は、それぞれの投与後 0.25 から 24 時間までの計 12 時点で採取した。

結果を表 14 に示した。豚のスペクチノマイシンの薬物動態パラメーターは、牛での薬物動態パラメーターと類似した数値であった。（参照 11）[\[JEFCA 41/11, p121\]](#)

表 14 豚にスペクチノマイシン塩酸塩又は硫酸塩を単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与物質	薬物動態パラメーター		
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)
塩酸塩	88.7	43.1	0.40
硫酸塩	107.6	47.7	0.45

⑥単回静脈内又は筋肉内投与

豚（種、雌雄及び頭数不明）にスペクチノマイシンを単回静脈内投与（20 又は 40 mg/kg 体重）又は筋肉内投与（40 mg/kg 体重）し、薬物動態が調べられた。

投与量の大半は 12 時間以内に尿中に排泄された。同様に、豚にスペクチノマイシンを単回静脈内投与（40 mg/kg 体重）した結果、投与量の大半は 12～15 時間で尿中に排泄された。これらの試験結果では、投与量の約 70～80%は尿から回収され、総回収率は 90%以上であった。（参照 3）[\[FAS 33, p2\]](#)

⑦投与方法不明の（混合剤）＜参考資料⁶＞

豚（種、雌雄及び頭数不明）にリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤（15 mg/kg 体重（スペクチノマイシン 10 mg/kg 体重））を 2 グループにそれぞれ給与⁷し、薬物動態

⁶ 投与方法が不明であることから参考資料とした。

⁷ 投与方法及び投与期間の記載なし

試験が実施された。血漿中のスペクチノマイシン濃度を HPLC（定量限界 0.03 µg/mL）又はバイオアッセイ（検出限界 2.0 µg/mL）で測定した結果、 $T_{1/2}$ は約 0.98 時間と算出された。HPLC とバイオアッセイで測定した薬物濃度を統計的に比較した結果、有意差は認められなかった。投与 8 時間後における血漿中の主たる抗菌活性を示す代謝物はスペクチノマイシンであることが本試験成績により支持されると結論された。（参照 5）

[JEFCA 41/6, p69]

（6）薬物動態試験（ヒト）

ヒトでは、スペクチノマイシン経口投与における吸収は僅かであるが、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（約 30 mg/kg 体重）を注射⁸した場合、血清中濃度は投与後約 1 時間で最高値に達し、スペクチノマイシン 4 g（約 60 mg/kg 体重）の場合は約 2 時間で最高値に達した。血漿 $T_{1/2}$ の平均値は約 2 時間であった。ヒトでの分布容積は 10~13 kg であり、血漿中のタンパク質との有意な結合は認められなかった。筋肉内投与された薬物の約 75% は尿中に排泄されたが、腎不全患者群では腎機能正常群に比べて薬物の排泄が遅延し、スペクチノマイシン 2 g（約 30 mg/kg 体重）の静脈内投与後の $T_{1/2}$ は 4.7~29 時間であった。スペクチノマイシンは生殖器組織には分布するが、髄液への分布は認められなかった。（参照 3） [FAS 33, p3~4]

【事務局より】

参照 3 では「In human, the volume of distribution was 10-13 kg」と記載されていることから、評価書案には「kg」の単位で記載しましたが、よろしいでしょうか？

【宮島専門委員コメント】

分布容積の単位は、L, L/kg 等ですので誤記と思われます。

【佐々木専門委員コメント】

「kg」は「L」の誤記だと思います。

単回又は連続非経口投与後の血清クリアランスの平均値に有意差はなく、連続投与量が 8 g/日まで増大しても酵素誘導は生じないことが示唆された。6 時間毎の投与量を 0.5、1.0 又は 2.0 g とした場合、 C_{max} の平均値は、それぞれ 35.5、70.5 及び 146 µg/mL であった。オープン 2 コンパートメントモデルに従うと仮定した場合、投与量 0.5、1.0 又は 2.0 g の場合の $T_{1/2}$ の平均値は 1.15 時間となり、投与量の影響はみられなかった。投与量 2 g で単回筋肉内投与した場合、尿中排泄濃度は 1,000 µg/mL に達し、投与量の 100% が 48 時間以内に尿中に排泄された。（参照 7） [Upjohn 資料 p.14-15]

健康成人 5 名にスペクチノマイシンを単回筋肉内投与（2,000 mg/ヒト）し、バイオアッセイにより血清及び尿中のスペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界不明）。血液

⁸ 筋肉内注射と推察される。

及び尿は、投与後 0.5、1、2、4、及び 6 時間の各時点で採取した。

血清中濃度の結果を表 15、尿中濃度及び回収率の結果を表 16 に示した。

血清中 $T_{\max}$ は 1 時間、 $C_{\max}$ は 91.4 $\mu\text{g/mL}$ と結論された。

尿中濃度は、投与 1 時間後で最高値 7,086 $\mu\text{g/mL}$ を示した。投与後 6 時間までの尿中回収率は平均 45.5%であった。（参照 14）[JJA 1976 論文 12 p.786]

表 15 ヒトにスペクチノマイシンを単回筋肉内投与後の血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

被験者	投与後時間 (h)				
	0.5	1	2	4	6
A	47	79	100	79	28
B	21	34	29	25	17.5
C	106	120	52	37	13.6
D	70	94	88	45	19.5
E	145	130	90	43.5	22
平均	77.8	91.4	71.8	45.9	20.1

表 16 ヒトにスペクチノマイシンを単回筋肉内投与後の尿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) 及び回収率 (%) 宮島専門委員修文

体重 1kg 当たりの 投 与 量 (mg)	区分	投与後時間 (h)					総回収量 (mg) (回収率) (%)
		0.5	1	2	4	6	
A 24.4	尿中濃度 ^a	294	3,780	3,450	2,350	1,120	1,001.9 (50.1)
	採取尿量 ^b	114	34	50	182	214	
	回収量 ^c	33.5	128.5	172.5	427.7	239.7	
B 22.2	尿中濃度	94	800	1,170	770	580	539.7 (27.0)
	採取尿量	143	85	95	276	232	
	回収量	13.4	68.0	111.2	212.5	134.6	
C 40.0	尿中濃度	3,600	9,900	5,600	1,630	590	940.7 (47.0)
	採取尿量	32	21	43	166	180	
	回収量	115.2	207.9	240.8	270.6	106.2	
D 31.1	尿中濃度	640	4,450	4,350	2,090	970	944.6 (47.2)
	採取尿量	38	27	75	158	148	
	回収量	24.3	120.2	326.3	330.2	143.6	
E 32.3	尿中濃度	2,650	16,500	12,600	6,900	2,850	1,124.1 (56.2)
	採取尿量	12	10	25	59	72	
	回収量	31.8	165.0	315.0	407.1	205.2	
平均値 <u>30.0</u>	尿中濃度	1,455.6	7,086.0	5,434.0	2,748.0	1,222.0	910.2 (45.5)
	回収量	43.6	137.9	233.2	329.6	165.9	

a 単位：μg/mL b 単位：mL c 単位：mg

健常男性ボランティア 64 名（8 名/群）にトロスペクトマイシン硫酸塩⁹を単回筋肉内投与（75、150、300、450、600、750、900 又は 1,000 mg；投与容量 0.25～3.3 mL）し、血清中のトロスペクトマイシン濃度を HPLC（定量限界 0.010 μg/mL）で測定して薬物動態が調べられた。血液は、経時的（投与直後、投与後 10 分から 96 時間までの計 15 時点）に採取した。また、排泄物（尿及び糞便）中のトロスペクトマイシン濃度はバイオアッセイ（定量限界 0.75 μg/mL）により測定し、トロスペクトマイシンの回収率が調べられた。尿については、経時的（投与前及び投与 2 から 48 時間後までの計 7 時点）に採取し、採取時間と採取量を記録した。次に、被験者毎に投与前から投与 24 時間後までと、投与 24 から 48 時間後までの試料に分けてプールして測定試料とした。また、糞便については、投与後 48 時間まで採取して測定試料とした。

薬物動態パラメーターを表 17 に示した。

$C_{\max}$ 及び AUC は投与量に比例して増大した。1 コンパートメントモデルに従うと仮定した場合、投与後期の血中濃度は実測値よりも低くなると推測された。1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルに従うと仮定した場合、 α 相での $T_{1/2}$ は 1.6～2.1 時間、 β 相での $T_{1/2}$ は 23～36 時間であった。

排泄物中のトロスペクトマイシンの回収率を表 18 に示した。

尿については、2 つのプール試料の測定値を合計した値を示したが、投与後 48 時間までに投与量の 35～50%が尿中に回収された。一方、糞便中の検出量は極めて微量であったことから、筋肉内投与後の主な排泄経路は尿であると結論された。動物実験によるスペクチノマイシンの薬物動態試験成績から、薬物は代謝されないこと、主に尿中に排泄されること、排泄は 2 相性を示し、薬物の 70%は投与 12 時間以内に排泄され、残りは更に時間をかけて排泄されることが知られている。ヒトでの血中濃度の測定結果から、トロスペクトマイシンの消失は 2 相性であることが示された。尿中への薬物回収率が低い原因として、尿試料の保存中に薬物が分解されることや、組織中に長期間保持されることが考えられた。（参照 15）[AAC 1990]

表 17 ヒトにトロスペクトマイシン硫酸塩を単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg) (例数)	$C_{\max}$ (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	$T_{1/2} \alpha$ (h)	$T_{1/2} \beta$ (h)	MRT (h)
75 (8)	3.2±0.557	11.0±1.976	1.7±0.143	32.0±8.294	11.37±1.949
150 (8)	5.5±0.708	20.2±2.517	1.7±0.177	25.4±9.661	8.41±2.774
300 (6)	10.2±2.328	41.6±4.068	1.9±0.283	27.1±7.529	8.61±2.075
450 (6)	14.1±3.945	63.3±8.629	1.8±0.184	35.8±3.487	11.22±1.503
600 (8)	19.3±2.572	80.3±12.910	1.9±0.351	34.4±9.768	10.61±2.374

⁹ 6'位のメチル基をプロピル基に置換した誘導体

750 (8)	22.8±3.727	102.6±10.464	2.1±0.292	31.0±3.934	9.02±2.198
900 (7)	25.3±5.625	121.0±18.308	2.0±0.292	31.9±10.120	9.51±2.742
1,000 (6)	28.3±5.062	140.2±12.305	1.8±0.142	22.9±5.613	8.81±2.026

n=6～8 平均値±SD

表 18 ヒトにトロスペクトマイシン硫酸塩を単回筋肉内投与後の尿又は糞便からの回収率 (%)

投与量 (mg)	回収された薬物総量 (mg)		回収率 (%)	
	尿	糞便	尿	糞便
75	28.1	1.3	37.5	1.8
150	52.6	2.0	35.1	1.3
300	133.3	1.5	44.4	0.5
450	160.7	1.8	35.7	0.4
600	291.2	2.0	48.5	0.3
750	365.5	2.9	48.7	0.4
900	362.8	2.3	40.3	0.3
1,000	477.8	3.1	47.8	0.3

数値が平均値なのか、代表値なのか不明

【事務局より】

本評価書案はスペクチノマイシンの評価であることから、スペクチノマイシンの誘導体であるトロスペクトマイシンのヒトにおける薬物動態試験は記載を削除したほうがよいかご検討お願いいたします。仮に、本試験を削除する場合には、評価書案 p51～52 の「9. ヒトにおける知見」の記載も削除したいと考えます。

(7) 代謝（ヒト、牛及び豚）

スペクチノマイシンは、ヒトでは~~代謝されず~~、投与量の 70～100%は投与後 48 時間以内に尿中に未変化体として排泄された¹⁰。（参照 3）[FAS 33, p 4]

スペクチノマイシン投与後のヒトの尿中のバイオオートグラフィーにおいて、供試された 3 検体ともに、スペクチノマイシン標準品と同一の Rf 値を示すスポットが確認されたことから（参照 4）[JJA 1976 論文 1, p 786]、スペクチノマイシン~~投与後の~~ヒトの尿中には未変化体しか検出されないと推測される。¹¹生体内で代謝されることなく排泄されると結論された(中山ら, 1976)。(参照 4) [JJA 1976 論文 1, p 786]

動物でのスペクチノマイシンの代謝については、尿中~~に~~の排泄された薬物の HPLC に

¹⁰ 参照 3 では投与経路は特定されていないが、「おそらく筋肉内投与」との記載がある。

¹¹ 参照 4 では、「生体内で代謝されることなく排泄される」と記載されているが、投与後のスペクチノマイシンが体内で代謝されないかどうかは不明と判断した。

よって、牛では 8 種類の代謝物が検出され、そのうちの一種であるジヒドロスペクチノマイシンは肝臓で検出される主な代謝物であった。（参照 11）[\[JECFA 41/11, p120\]](#)

豚では投与薬物中にスペクチノマイシン以外に 2 種類の不純物が検出され、このうちの 1 種はピラン環の 3'位が水酸基に還元されたスペクチノマイシンと同定されている。当該薬物の投与後、尿中で未同定の~~方~~の不純物の残留量が増加していることから、未同定の不純物もスペクチノマイシンの生体内代謝物として生成される可能性が指摘された。（参照 5）[\[JEFCA 41/6, p67\]](#)

2. 残留試験

（1）残留試験（牛）

①単回筋肉内投与¹²

牛（ホルスタイン種、雌雄不明、体重 150 kg、1 頭/時点）に ³H 標識スペクチノマイシンを単回筋肉内投与（22 mg/kg 体重）し、投与 24 又は 72 時間後に組織を採取して、総放射活性濃度を測定した。

結果を表 19 に示した。投与 24 又は 72 時間後ともに、腎臓の残留濃度が最も高値であった。（参照 5）[\[JEFCA 41/6, p69-70\]](#)

表 19 牛に ³H 標識スペクチノマイシンを単回筋肉内投与後の組織中総放射活性濃度（ $\mu\text{g eq/g}$ ）^a

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

n=1

a：³H 標識スペクチノマイシンの 2.9%は体内でトリチウム水に変換されることから、実際の残留濃度は若干低値となる。

②反復筋肉内投与

牛（種及び雌雄不明、平均体重 123±7.1 kg、4 頭/時点）にスペクチノマイシン二塩酸塩溶解液（スペクチノマイシンとして 10%濃度）を 5 日間筋肉内投与（30 mg/kg 体重/日）し、最終投与 1、3、7、10 及び 14 日後に組織を採取して HPLC によりスペクチノマイシン残留濃度を測定した。

結果を表 20 に示した。なお、脂肪中の残留濃度は、いずれの時点でも定量限界未満であった（0.25 $\mu\text{g/g}$ ）。肝臓及び腎臓での定量限界は 0.5 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉では 0.15 $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 11）[\[JECFA 41/11, p122-123\]](#)

¹² [Ⅱ.1. (3) ①]と同一の試験

表 20 牛にスペクチノマイシン二塩酸塩を 5 日間筋肉内投与後の組織中濃度 (μg/g)

組織	最終投与後日数 (日)				
	1	3	7	10	14
腎臓	105.94	43.05	9.55	4.18	2.75
肝臓	6.41	4.65	1.55	1.37	0.90
筋肉	1.15	0.67	0.36	0.25	0.20
筋肉注射部位	19.17	16.76	4.15	4.33	1.31

n=4 定量限界：肝臓及び腎臓 0.5 μg/g、筋肉 0.15 μg/g

③反復筋肉内投与（混合剤）

牛（種、雌雄不明、体重 60～80 kg、4 頭/時点）にリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤を 6 回筋肉内投与（15 mg/kg 体重/日（スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重/日））した。投与は、初めの 2 回は 12 時間間隔、残りの 4 回は 24 時間間隔で行った。最終投与 8 時間、7 日、14 日及び 21 日後に組織を採取して、HPLC によりスペクチノマイシン残留濃度を測定した（検出限界 0.1 μg/g）。

結果を表 21 に示した。投与 8 時間後の腎臓で最も高値であったが、その後減少し、投与 21 日後には検出限界未満となった。筋肉及び脂肪においては、投与 7 日後には検出されなかった。投与 21 日後に 4 例中 1 例で残留が確認され、その濃度は 0.2 μg/g であった。（参照 5）[\[JEFCA 41/6, p71\]](#)

表 21 牛にリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤を 6 回筋肉内投与後の組織中スペクチノマイシン濃度 (μg/g)

組織	最終投与後日数 (日)			
	0 (8 時間)	7	14	21
腎臓	15.5	1.4	0.3	< 0.1
肝臓	3.3	0.6	0.3	< 0.1
筋肉	0.3	< 0.1	< 0.1	< 0.1
脂肪	0.5	< 0.1	< 0.1	< 0.1
投与部位	5.6	0.9	0.2	0.2 ^a

n=4 検出限界：0.1 μg/g

^a 試料 4 例中 1 例のみで検出

④反復皮下投与

牛（種及び雌雄不明、4 頭/時点）に ³H 標識スペクチノマイシンを 5 日間皮下投与（15 mg/kg 体重/日）し、最終投与 1、5、10 及び 15 日後に組織を採取して、組織中の総放射活性濃度及び HPLC で未変化体の残留濃度を測定した。

結果を表 22 に示した。（参照 11）[\[JECFA 41/11, p120-122\]](#)

表 22 牛に ³H 標識スペクチノマイシンを 5 日間皮下投与後の組織中総放射活性濃度 (μg eq/g) 及びスペクチノマイシン濃度 (μg/g) [宮島専門委員修文](#)

組織	総放射活性濃度 (μg eq/g)				未変化体残留濃度 (μg/g)			
	最終投与後日数 (日)				最終投与後日数 (日)			
	1	5	10	15	1	5	10	15
腎臓	59.6	14.2	4.50	2.66	9.12	1.74	0.42	0.20
肝臓	32.4	18.8	7.54	4.54	1.36	0.58	0.20	0.14
筋肉	1.03	0.36	0.36	0.29				
脂肪	1.27	1.06	0.83	0.77				

n=4

⑤反復皮下投与

牛（種及び雌雄不明、4 頭/時点）にスペクチノマイシンを 5 日間皮下投与（15 mg/kg 体重/日）し、最終投与 5、10、15 及び 20 日後に組織を採取して、HPLC により残留濃度を測定した（定量限界 0.10 μg/g）。

結果を表 23 に示した。肝臓中の残留濃度は、休薬期間の経過とともに減少し、投与 15 日後までに定量限界未満となった。脂肪中の残留濃度は、いずれの測定時点においても定量限界未満であった。

表 23 牛にスペクチノマイシンを 5 日間皮下投与後の組織中濃度 (μg/g)

組織	最終投与後日数 (日)			
	5	10	15	20
腎臓	3.97	0.95	0.27	0.16
肝臓	0.28	0.08	< 0.04	< 0.04
筋肉	0.23	0.15	0.13	0.13
脂肪	< 0.10	< 0.10	分析せず	分析せず
投与部位	0.38	0.14	0.20	0.20

n=6 定量限界 : 0.10 μg/g

上記の残留試験において採取された試料を用いて、(i) バイオアッセイによる測定結果、(ii) HPLC による未変化体の測定結果及び (iii) ³H 標識体の総残留濃度の測定結果との関係が検討された。バイオアッセイによる方法は、未変化体及びその代謝物に対する検出感度はあまり高くなく、定量限界は約 4 μg/g であった。このため、本法で分析できた試料は、投与 1 日後の腎臓、投与 1 日及び 5 日後の肝臓のみであった。バイオアッセイによる残留濃度/HPLC による未変化体の残留濃度の比は、投与 1 日後の腎臓では 0.986 であったが、投与 1 日後の肝臓では 5.61、投与 5 日後では 3.99 であった。この結果から、腎臓の残留濃度の測定に HPLC を用いることは妥当と考えられた。肝臓で検出された主な残留物はジヒドロスペクチノマイシンであることから、肝臓で認められた抗菌活性のほぼ全ては、この代謝物によるものであるが、ジヒドロスペクチノマイシ

ンの抗菌活性は未変化体の抗菌活性の 10%未満であった。従って、肝臓中の残留濃度は³H 標識体の総放射活性濃度で示すことが妥当と考察された。（参照 11） [JECFA 41/11, p122]

上述のスペクチノマイシン残留濃度の測定値の比較検討では、約 2 年間保存した試料を用いたため、新鮮な試料を用いた追加試験が実施された。

追加試験では、牛（種及び雌雄不明、4 頭/時点）にスペクチノマイシンを 5 日間皮下投与（15 mg/kg 体重/日）し、最終投与 1、2、3、5 及び 10 日後に試料を採取して各組織等中のスペクチノマイシン残留濃度を測定した。採取した試料中の残留濃度の HPLC での測定値、バイオアッセイでの測定値及びバイオアッセイ/HPLC の測定値の比を表 24 にまとめた。腎臓での測定値の比は 0.89～0.97 であったことから、腎臓中の残留濃度の測定における HPLC 法の妥当性が確認された。一方で、肝臓中のスペクチノマイシン残留濃度については、投与 2 日後以降はバイオアッセイの定量限界を下回ったため、HPLC による測定値しか得られなかったが、肝臓の投与 1 日後での残留濃度の測定値の比は 3.62 で、上述の試験結果と一致していた。なお、本試験において、筋肉中の残留濃度はバイオアッセイの感度を下回ったため、HPLC で測定したところ、最終投与 1、2、3、5 及び 10 日後の筋肉中の残留濃度の平均値は、それぞれ 0.42、0.38、0.34、0.26 及び 0.12 µg/g であった。（参照 11） [JECFA 41/11, p122-123]

表 24 牛にスペクチノマイシンを 5 日間皮下投与後の組織中濃度（µg/g）

臓器	測定法	最終投与後日数（日）				
		1	2	3	5	10
腎臓	HPLC	17.90	9.42	6.75	4.34	1.09
	バイオアッセイ	17.1	8.7	6.1	4.2 ^a	< 4.0
	バイオアッセイ/HPLC 比	0.95	0.91	0.89	0.97	NA
肝臓	HPLC 法	1.18	0.67	0.54	0.55	0.16
	バイオアッセイ	3.7	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2
	バイオアッセイ/HPLC 比	3.62	NA	NA	NA	NA

n = 4

a : 1 例の測定値が定量限界未満であったため、4 例の平均値を算定するために定量限界の半分の値を用いた。

NA : 算出せず

（２）残留試験（乳）

①反復筋肉内投与

牛（種不明、泌乳牛、6 頭）にスペクチノマイシンを 3 日間筋肉内投与（20 mg/kg 体重/回を 2 回/日）し、乳汁中の残留試験が実施された。乳汁は、投与直前から投与開始後 8 日まで 1 日 2 回（朝及び夕）採取した。スペクチノマイシン残留濃度は HPLC で測定した（定量限界 0.2 µg/mL）。

結果を表 25 に示した。最終投与後 5 回目の搾乳（投与開始後 6 日の朝の搾乳）には定量限界未満となり、最終投与後 7 回目の搾乳（投与開始後 7 日の朝の搾乳）からはス

ペクチノマイシンは検出されなかった。（参照 5）[JEFCA 41/6, p71-72]

表 25 牛にスペクチノマイシンを 3 日間筋肉内投与後の乳汁中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

採材日	残留濃度	
	朝	夕
投与開始前日	検出されず ^a	検出されず
投与開始後 1 日	検出されず ^a	1.26 $\pm$ 0.288
投与開始後 2 日	2.14 $\pm$ 0.894	2.82 $\pm$ 0.897
投与開始後 3 日	3.03 $\pm$ 0.745	2.62 $\pm$ 0.820
投与開始後 4 日	2.8 $\pm$ 0.581	1.67 $\pm$ 0.411
投与開始後 5 日	0.48 $\pm$ 0.376	0.34 $\pm$ 0.168
投与開始後 6 日	< 0.2 ^a	< 0.2 ^a
投与開始後 7 日	検出されず ^a	検出されず
投与開始後 8 日	検出されず ^a	検出されず

n=6 定量限界：0.2 $\mu\text{g/mL}$

a：6 例中 2 例で定量限界相当

②反復筋肉内投与

牛（ホルスタイン種、年齢 2～8 歳、8 頭）にスペクチノマイシン二塩酸塩製剤を 5 日間筋肉内投与（スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重を 1 日 3 回（計 30 mg/kg 体重/日））した。乳汁中のスペクチノマイシン残留濃度を測定¹³（定量限界 0.10 $\mu\text{g/mL}$ ）した。

結果を表 26 に示した。なお、最終投与 48 時間後以降に搾乳された乳汁中の残留濃度は定量限界未満であった。（参照 11）[JECFA 41/11, p123-124]

表 26 牛にスペクチノマイシン二塩酸塩製剤を 5 日間筋肉内投与後の乳汁中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

最終投与後の搾乳時間（h）	残留濃度	範囲
12	1.59	0.89～2.11
24	0.45	0.21～0.90
48	0.14	0.13～0.16

n=8（最終投与後 48 時間 n=4） 定量限界：0.10 $\mu\text{g/mL}$

（3）残留試験（羊）

①反復筋肉内投与

羊（種及び雌雄不明、6～7 月齢、4 頭/時点）にスペクチノマイシンを 5 日間筋肉内投与（30 mg/kg 体重/回、2 回/日（60 mg/kg 体重/日））し、最終投与 1、3、7、10、

¹³ 測定法の記載なし

14 及び 18 日後に試料を採取して組織中濃度を測定¹⁴した（定量限界：腎臓及び肝臓 0.5 µg/g、筋肉 0.15 µg/g、脂肪 0.25 µg/g）。

結果を表 27 に示した。（参照 11）[\[JECFA 41/11, p126\]](#)

表 27 羊にスペクチノマイシンを 5 日間筋肉内投与後の組織中濃度（µg/g）

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

n=4 定量限界：腎臓及び肝臓 0.5 µg/g、筋肉 0.15 µg/g、脂肪 0.25 µg/g

②反復筋肉内投与（混合剤）

羊（交雑種、雌雄不明、体重 57～87.5 kg、5 頭/時点）にリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤を 3 日間筋肉内投与（15 mg/kg 体重/日（スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重/日））し、最終投与 8 時間、7 日、14 日及び 21 日後に組織を採取して、HPLC によりスペクチノマイシン残留濃度を測定した（定量限界 0.04 µg/g）。

結果を表 28 に示した。（参照 11）[\[JECFA 41/11, p126\]](#)

表 28 羊にリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤を 3 日間筋肉内投与後の組織中スペクチノマイシン濃度（µg/g）

組織	最終投与後日数（日）			
	0（8 時間）	7	14	21
腎臓	11.99	0.51	0.10	< 0.04
肝臓	0.63	0.10	0.08	< 0.04
筋肉	0.29	< 0.04	< 0.04	< 0.04
脂肪	0.19	< 0.04	< 0.04	< 0.04
投与部位	4.56	0.08	< 0.04	< 0.04

n=5 定量限界：0.04 µg/g

（４）残留試験（豚）

①単回筋肉内又は経口投与¹⁵

豚（種不明、雄、8～10 週齢、1 頭/投与）に³H 標識スペクチノマイシンを単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）又は単回経口投与（44 mg/kg 体重）した。筋肉内投与では投与 12 時間後に、経口投与では投与 24 時間後に組織を採取し、総放射活性濃度を測定し

¹⁴ 測定法の記載なし

¹⁵ [Ⅱ.1. (5) ①]と同一の試験

た。

結果を表 29 に示した。いずれの投与方法においても、総放射活性濃度は腎臓が最も高かった。（参照 5）[\[JEFCA 41/6, p69\]](#)

表 29 豚に ^3H 標識スペクチノマイシンを単回筋肉内又は経口投与後の組織中総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

組織	筋肉内投与(投与 12 時間後)	経口投与(投与 24 時間後)
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

n=1

②飲水投与

子豚（種、雌雄不明、16 日齢、4 頭/時点）にスペクチノマイシン二塩酸塩を 5 日間飲水投与（スペクチノマイシンとして 50 mg/mL ）し、最終投与 1、3、7、10 及び 14 日後に組織を採取して HPLC によりスペクチノマイシン残留濃度を測定した（定量限界：腎臓及び肝臓 $0.5 \mu\text{g/g}$ 、脂肪/皮膚 $0.25 \mu\text{g/g}$ 、筋肉 $0.3 \mu\text{g/g}$ ）。

結果を表 30 に示した。投与開始後の 12 時間毎の薬物摂取量は 29.1 mg/kg 体重であり、投与開始 5 日目の 12 時間毎では 25.0 mg/kg 体重であった。（参照 11）[\[JECFA 41/11, p124-125\]](#)

表 30 子豚にスペクチノマイシン二塩酸塩を 5 日間飲水投与後の組織中濃度 ($\mu\text{g/g}$)

組織	最終投与日数（日）				
	1	3	7	10	14
腎臓	18.15	7.64	4.41	1.90	< 0.5
肝臓	2.15	1.03	0.84	< 0.5	< 0.5
筋肉	0.64	< 0.3	< 0.3	< 0.3	< 0.3
脂肪付き皮膚	0.69	0.39	< 0.25	< 0.25	< 0.25

n=4 定量限界：腎臓及び肝臓 $0.5 \mu\text{g/g}$ 、脂肪/皮膚 $0.25 \mu\text{g/g}$ 、筋肉 $0.3 \mu\text{g/g}$

③混餌投与（混合剤）

豚（種、雌雄不明、体重 $31.2 \pm 7.2 \text{ kg}$ 、4 頭/時点）にリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤として ^3H 標識スペクチノマイシンを 7 日間混餌投与（リンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤として 88 ppm （スペクチノマイシンとして 44 ppm ））し、最終投与 8 時間並びに 1、3、7 及び 10 日後に組織を採取して総放射活性濃度を測定した。主な排泄経路は、糞（72.3%）と尿（7.2%）であった。

結果を表 31 に示した。スペクチノマイシン混餌投与での残留濃度は低値であり、この結果は本投与経路でのスペクチノマイシンの生物学的利用率が低い（約 10%）ことを示した。（参照 11）[\[JECFA 41/11, p124\]](#)

表 31 豚にリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤として ^3H 標識スペクチノマイシンを 7 日間混餌投与後の組織中総放射活性濃度（ $\mu\text{g eq/g}$ ）

組織等	最終投与後日数（日）				
	8 時間	1 日	3 日	7 日	10 日
腎臓	0.64	0.46	0.24	0.06	0.02
肝臓	0.21	0.14	0.10	0.06	0.02
筋肉	0	0	0	0	0
脂肪	0.16	0.14	0.17	0.17	0.14

n=4 トリチウム水について補正済み。

④混餌投与（混合剤）

豚（種及び雌雄不明、5 頭）にリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤を混餌投与¹⁶（88 ppm（スペクチノマイシンとして 44 ppm））し、7 日後に腎臓を採取して LC/MS によりスペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界 0.02 $\mu\text{g/g}$ ）。測定した結果、残留濃度は < 0.02～0.07 $\mu\text{g/g}$ の範囲であった。（参照 5）[\[JEFCA 41/6, p70\]](#)

⑤単回筋肉内投与

豚（種及び雌雄不明、4 頭/時点）にスペクチノマイシン硫酸塩又は塩酸塩を単回筋肉内投与（15 mg/kg 体重）し、投与 1、2 及び 5 日後に腎臓及び投与部位を採取して HPLC によりスペクチノマイシン残留濃度を測定した（定量限界 0.1 $\mu\text{g/g}$ ）。

結果を表 32 に示した。（参照 11）[\[JECFA 41/11, p124\]](#)

表 32 豚にスペクチノマイシン塩酸塩又は硫酸塩を単回筋肉内投与後の組織中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与物質	組織	投与後日数（日）		
		1	2	5
塩酸塩	腎臓	9.6	6.4	1.9
	投与部位	4.8	3.4	0.8
硫酸塩	腎臓	10.7	7.3	2.3
	投与部位	3.5	1.9	0.7

n=4 定量限界 0.1 $\mu\text{g/g}$

⑥反復筋肉内投与（混合剤）

豚（種及び雌雄不明、2 頭/時点）にリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤を 7 日

¹⁶ 投与期間の記載なし

間筋肉内投与（15 mg/kg 体重(スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重)）し、最終投与 12、24、48 及び 96 時間後に腎臓を採取して LC/MS によりスペクチノマイシン残留濃度を測定した（検出限界 0.02 µg/g）。

結果を表 33 に示した。（参照 5） [JEFCA 41/6, p70]

表 33 豚にリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤を 7 日間筋肉内投与後の腎臓中スペクチノマイシン濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間 (h)			
	12	24	48	96 ⁷²
腎臓	10.9、15.1	7.1、6.8	4.4、2.4	1.8、0.8

n=2 検出限界 0.02 µg/g

(5) 残留試験（鶏）

①飲水投与

鶏（肉用種、雌雄及び日齢不明、6 羽/時点）にスペクチノマイシンを飲水投与¹⁷（2 g/ガロン）し、投与 6、12、18、24 及び 48 時間後に組織を採取して、バイオアッセイによりスペクチノマイシン残留濃度を測定した（検出限界 1 µg/g）。腎臓の測定には、2 羽の鶏からプールしたものをを用いた。残留濃度が最も高く、長時間残留したのは腎臓であった。投与 48 時間後では 3 例のうち 1 例で残留濃度が検出限界以上であった。（参照 5） [JEFCA 41/6, p72]

②飲水投与（混合剤）

鶏（肉用種、雌雄不明、7～8 週齢、12 羽/時点）にリンコマイシン-スペクチノマイシン可溶性粉末を 7 日間飲水投与（150 mg/kg 体重(スペクチノマイシンとして 100 mg/kg 体重)）し、投与 0、6 及び 12 時間並びに 1、2、4 及び 8 日後に組織を採取して、HPLC によりスペクチノマイシンとして残留濃度を測定した（定量限界 0.1 µg/g）。各組織は、2 羽分を 1 試料として測定した。

結果を表 34 に示した。残留濃度が最も高く、長時間残留したのは脂肪付き皮膚であった。（参照 11） [JECFA 41/11, p125]

表 34 鶏にリンコマイシン-スペクチノマイシン可溶性粉末を 7 日間飲水投与後の組織中スペクチノマイシン濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間又は日数						
	0 時間	6 時間	12 時間	1 日	2 日	4 日	8 日
腎臓	2.0	4.2	1.0	0.6	0.7	< 0.1	< 0.1
肝臓	0.43	0.38	0.27	0.22	0.12	< 0.1	< 0.1
筋肉	0.5	0.3	0.3	0.1	0.1	< 0.1	< 0.1
脂肪付き皮	2.9	1.7	1.3	0.7	0.5	0.2	0.3

¹⁷ 投与日数の記載なし

膚							
---	--	--	--	--	--	--	--

n=6 定量限界 0.1 µg/g

(6) 残留試験 (卵)

産卵鶏（種、日齢及び体重不明、15 羽）にリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤を 7 日間混餌投与（220、330 及び 440 ppm（スペクチノマイシンとして 110、165 及び 220 ppm）又は飲水投与（0.5 g/L（スペクチノマイシンとして 0.333 g/L）し、投与期間中の最終 2 日間及び投与後 3 日間に採取した卵について、バイオアッセイによりスペクチノマイシン残留濃度を測定した。その結果、いずれの卵にもスペクチノマイシンは検出されなかった（検出限界 2 µg/mL）。（参照 5、11）[\[JEFCA 41/6, p72\]](#)、[\[JEFCA 41/11, p125\]](#)

3. 遺伝毒性試験

スペクチノマイシンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 35 及び 36 に示した。

表 35 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果	参照 山田専門 委員
復帰突然変異試験 (Ames 試験)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98 、 TA100 、 TA1535 、 TA1537 、 TA1538	250～2,000 µg/plate (±S9)	陰性	32 [FAS 33, p 11]
	<i>S. typhimurium</i> TA97a 、 TA98 、 TA100 、 TA102 、 TA1535	250～2,000 µg/plate (±S9)	陰性	32 [FAS 33, p 11]
	<i>S. typhimurium</i> TA98 、 TA100 、 TA1535 、 TA1537 、 TA1538	100～5,000 µg/plate (±S9)	陰性	32 [FAS 33, p 11]
遺伝子変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 (hprt ⁺ 座位) 山田専門委員	100～1,000 µg/ml (±S9)	陰性	32 [FAS 33, p 11]
	マウスリンパ腫細胞 L 5178Y <i>Tk</i> ^{+/−}	0.5～5.0 mg/ml (±S9)	陰性	32 [FAS 33, p 11]

不 定 期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラットリンパ球	100～3,000 µg/ml	陰性	<u>32</u> [FAS 33, p 11]
	ラット肝細胞	100 ～3,000 µg/ml 下位専門委員	陰性	<u>32</u> [FAS 33, p 11]
染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 一卵巣由来(CHO)細胞	1 270～5,060 µg/ml 山田専門委員	陰性	<u>32</u> [FAS 33, p 11]
	ヒトリンパ球	9.8～5,000 µg/mL (±S9)	陰性	<u>32</u> [FAS 33, p 11]
	チャイニーズハムスター 一卵巣由来(CHO)細胞	スペクチノマイシン硫酸塩 として 43.75～5,000 µg/mL (± <u>±</u> S9 は 20 時間培養、+S9 は 2 時 間処理後洗って 18 時間培養) <u>201.8～5000 µg/mL (－S9 は</u> <u>44 時間培養、+S9 は 2 時間</u> <u>処理後洗って 42 時間培養))</u> 山田専門委員	陰性 <u>陰性</u>	<u>3</u> [FAS 33, p 11] 16 [Aaron, 1991a] GLP 1989

1
2表 36 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果	参照
小核試験	CD-1 マウス骨髓細胞 (雌雄各 5 匹)	スペクチノマイシン硫酸塩 として 0、625、1,250、2,500 mg/kg/ 日、単回腹腔内投与、 0、625、1,250、2,500 mg/kg/ 日、単回腹腔内投与、 投与 24、48 ^a 及び 72 ^a 時間後 に観察	陰性	<u>3</u> [FAS 33, p 11] 17 [Aaron, 1991b] GLP 1990
	SD ラット骨髓細胞 (雄 5 匹)	スペクチノマイシン塩酸塩 として 0、 375 750 0、1,500、 <u>3,000</u> mg/kg/日、2 日間腹腔内投与 (投与間隔 24 時間 <u>で半量ず</u> <u>つを 2 回</u>)、 最終投与 6 及び 24 時間後に 観察山田専門委員、下位専門	陰性	<u>3</u> [FAS 33, p 11] 18 [Trzos et al., 1981] GLP 1981

		委員		
--	--	----	--	--

a: 対照群及び 2,500 mg/kg/日投与群のみ

In vitro 及び *in vivo* の実施された全ての試験において陰性の結果が得られていることから、スペクチノマイシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 3) 山田専門委員修文

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル）

マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサルにおける急性毒性試験結果を表 37 に示した。(参照 3、7) [FAS 33, p4-5][Upjohn 資料, p18-19]

表 37 各種動物におけるスペクチノマイシン塩酸塩又は硫酸塩の急性毒性試験結果

吉田専門委員修文

動物種	動物数 /投与 群	雌雄	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見
マウス	NA		経口； 塩酸塩		>20,000	
	NA	雌	経口； 塩酸塩		10,000	
			腹腔； 塩酸塩		>3,800	
	10		腹腔； 硫酸塩	2,000 2,500 3,200 4,000 5,000	3,577	
	10		腹腔； 硫酸塩	2,000 2,500 3,200 4,000 5,000	3,867	
	10		腹腔； 塩酸塩	2,500～10,000 7 段階	5,724	投与量 6,300 mg/kg 体重以上で 投与後の自発運動 中枢神経系機能の 低下や死亡時の痙 攣
	10		腹腔； 塩酸塩	2,500 3,200 4,000 5,000	4,472	投与量 5,000 mg/kg 体重で投与 後の自発運動中枢 神経系機能の低下

						や死亡時の痙攣
	10		腹腔； 塩酸塩 Mepacrine も投与	2,500 3,200 4,000 5,000	4,472	投与量 5,000 mg/kg 体重で投与 後の <u>自発運動中枢</u> <u>神経系機能</u> の低下 や死亡時の痙攣
	10		静脈； 塩酸塩	800 1,000 1,250 1,600 2,000	1,022	
			静脈； 塩酸塩		>2,000	
		雌	静脈； 塩酸塩		2,500	
		雄	静脈； 塩酸塩		2,850	
ラ ット	5		経口； 硫酸塩	2,000 2,500 3,200 4,000 5,000	>5,000	
	新生児 10		皮下； 硫酸塩	1,600～5,000 6 段階	>5,000	投与量 5,000 mg/kg 体重で 10 例中 2 例死亡
	成熟 5		皮下； 硫酸塩	4,000 5,000	>5,000	
	2 (低用 量) 及 び 5 (高 用量)		腹腔； 塩酸塩	5,000 10,000	>5,000	
ウサギ			脳槽； 塩酸塩		5	
ネコ			静脈； 塩酸塩		400	
イヌ			経口； 塩酸塩		1,000	
			静脈； 塩酸塩		800	
	2		経口； 硫酸塩	260		毒性徴候なし
	2		経口； 遊離塩基	270		毒性徴候なし

	2		経口； 硫酸塩	200 (塩基当量)		毒性徴候なし
サル			経口； 塩酸塩		>500	

(2) 急性毒性試験（マウス及びラット）

マウス（ddY 系、雌雄各 10 匹/群、体重 19~24 g）及びラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群、体重 91~116 g）に、スペクチノマイシン二塩酸塩水和物（632 µg 力価/mg）の蒸留水溶解液を腹腔内、皮下、筋肉内及び経口の 4 投与経路で投与し、投与後 72 時間の死亡率に基づいて LD₅₀ 値を算出した結果を表 38 に示した。（参照 14）[\[JJA 1976 論文 2\]](#)

表 38 マウス及びラットにおけるスペクチノマイシン二塩酸塩水和物の急性毒性試験結果

動物種 及び系 統	投与経 路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		所見
		雄	雌	
マウス ddY 系	腹腔内	2,440	2,350	痙攣、飛躍様運動を繰り返した後、後肢の運動麻痺、腹臥、呼吸困難、腹腔内諸血管の拡張。（死亡例） 少量投与群では異常なし。投与量増加に伴い、死亡例と同じ症状を呈したが、投与後 1 時間以内にほぼ正常状態に回復。剖検所見なし。（生存例）
	皮下	約 8,400	約 8,600	痙攣、飛躍様運動の繰り返し、四肢の激しい痙攣。一部の例で投与部位周辺結合組織にゼラチン化した薬剤が残存。（死亡例） 濃度により死亡例と同様の症状を呈したが、90 分以内に回復。（生存例）
	筋肉内	>5,000	>5,000	雌では、投与量 4,500 及び 5,000 mg/kg 体重で各 1 例死亡。雄では、最大投与量 5,000 mg/kg 体重で死亡なし。投与直後やや鎮静状態。
	経口	>10,000	>10,000	最大投与量 10,000 mg/kg 体重で死亡なし。投与直後やや鎮静状態。
ラット Wistar 系	腹腔内	2,340	2,020	マウスの腹腔内投与の所見と同じ。
	皮下	>5,000	>5,000	投与可能最大量 5,000 mg/kg 体重で死亡なし。

	筋肉内	>2,500	>2,500	投与可能最大量 2,500 mg/kg 体重で死亡なし。投与直後やや鎮静状態。
	経口	>5,000	>5,000	投与可能最大量 5,000 mg/kg 体重で死亡なし。投与直後やや鎮静状態。

(3) 急性毒性試験（鶏）

鶏へのリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤（混合比 1:2）の単回強制経口投与による急性毒性試験結果を表 39 に示した。（参照 7）[\[Upjohn 資料, p24-25\]](#)

表 39 鶏におけるリンコマイシン-スペクチノマイシン混合剤の急性毒性試験結果

種類	日齢	羽数/ 投与群	投与量 (mg/kg 体重)	所見
卵用種	成鶏	8	12,500 20,000 32,000 混合剤塩基 として	臨床上的毒性徴候、摂餌量及び体重への影響なし。剖検においても投与の影響と関連付けられる病変なし。
不明	初生雛	8	5,000 8,000 12,500 20,000 32,000 混合剤塩基 として	14 日間の観察期間中に臨床上的毒性徴候、摂餌量及び体重への影響なし。
不明	10 日齢	10	32,000 混合剤塩基 として	14 日間の観察期間中に 10 例中 4 例死亡。生残鶏は元気消失及び衰弱。肉眼病変なし。

5. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、雌雄各 10 匹/群）にスペクチノマイシン水溶液を 28 日間強制経口投与（0、200、500、1,000、2,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、いずれの投与群においても体重、挙動、摂餌量及び死亡率にはスペクチノマイシン投与の影響はなく、剖検及び病理組織学的所見もみられなかった。また、臓器重量及び臨床化学検査値も、投与の影響はみられなかった。（参照 3）[\[FAS 33, p4\]](#)

JECFA は、本試験の NOEL を設定していない。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与に関連した影響がみられなかったことから、本試験の NOAEL を最高用量の 3,000 mg/kg 体重/日と設定した。

1 (2) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁸＞

2 ラット（SD 系、5 週齢、雌雄各 5 匹/群）に生理的食塩水に溶解したスペクチノマイ
3 シンを 28 日間皮下投与（0、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が
4 実施された。

5 一般状態への投与の影響はみられなかったが、300 mg/kg 体重/日投与した雄では、体
6 重増加抑制がみられた。血液学的検査及び臓器重量でも投与の影響はみられなかった。
7 病理組織学的検査では投与箇所には若干の炎症反応がみられた。（参照 3）[FAS 33, p5-6]

8
9 (3) 32 日及び 39 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁹＞

10 ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）に生理的食塩水に溶解したスペクチノマイシン
11 塩酸塩 5 水和物を 32 日間筋肉内投与（0、50、100、250 又は 500 mg/kg 体重/日、6 日
12 /週）又は 39 日間腹腔内投与（0、50、200、400 又は 700 mg/kg 体重/日）し、亜急性
13 毒性試験が実施された。

14 投与期間中、死亡例はみられず、いずれの投与群においても一般状態に投与による影
15 響はみられなかった。

16 体重については、筋肉投与群の 500 mg/kg 体重/日投与群の雄において 28 日目から対
17 照群との間に有意な体重増加抑制が認められた。飼料摂取量には、投与開始直後に各群
18 とも一時的に減少がみられただけであり、その後は回復した。

19 血液学的検査については、筋肉内投与群の RBC、Hb 及び Ht に对照群と比較してや
20 やの有意な低下がみられた。腹腔内投与群では、700 mg/kg 体重/日投与群に Ht の~~有意~~
21 ~~な~~低下がみられた。

22 血液生化学検査については、筋肉内投与群の全投与群の雄において、血清 Chol の~~有~~
23 ~~意な~~低下がみられた。500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に AST の有意な上昇がみられ、
24 また、同群の雌に BUN 及び ALT の上昇がみられた。腹腔内投与群でも、血清 Chol の
25 低下がみられたが、AST 及び ALT については、筋肉内投与の場合と逆に低下がみられ
26 た。

27 尿検査において、筋肉内投与群の 250 mg/kg 体重/日以下投与群にケトン体が検出さ
28 れた。

29 剖検所見については、筋肉内投与群の 250 mg/kg 体重/日以上投与群及び腹腔内投与
30 群の 200 mg/kg 体重/日以上投与群において、腎の~~赤~~灰色化と腎皮質の肥厚がみられた。
31 また、腹腔内投与群では、400 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓及び脾臓の漿膜の線維性
32 肥厚がみられ、700 mg/kg 体重/日投与群で腸及び横隔膜においても漿膜の線維性肥厚と
33 癒着がみられた。筋肉内投与群では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与部位に出血
34 がみられた。吉田専門委員修文

35 臓器重量については、筋肉内投与群の 250 mg/kg 体重/日以上投与群及び腹腔内投与
36 群の 400 mg/kg 体重/日以上投与群で腎臓の有意な重量増加がみられた。また、腹腔内
37 投与群では肝臓及び脾臓に、筋肉内投与群では全投与群で副腎の重量増加がみられた。

18 非経口投与による試験のため参考資料とした。

19 非経口投与による試験のため参考資料とした。

病理組織学的検査では、筋肉内投与群では、肝臓及び腎臓に病変がみられ、腹腔内投与群では、肝臓、腎臓、腹膜及び腸間膜リンパ節に病変がみられた。

腎臓については、筋肉内投与群の 100 mg/kg 体重/日以上投与群と腹腔内投与群の 200 mg/kg 体重/日以上投与群において、主部（尿細管近位部の曲部）尿細管上皮の肥大腫脹、空胞変性が著明であった。病変の程度は、投与量に比例し、腹腔内投与群の 700 mg/kg 体重/日投与群で最も顕著であった。吉田専門委員修文

肝臓については、筋肉内投与群の 100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝実質細胞の軽度の肥腫化がみられ、500 mg/kg 体重/日投与群では空胞変性がみられ、雌では壊死のみられる例もあった。腹腔内投与群については、700 mg/kg 体重/日投与群で肝漿膜の一部に重強度の線維性肥厚がみられ、漿膜直下から深部まで肝細胞が圧迫萎縮し、細胞構築の乱れが観察された。400 mg/kg 体重/日投与群でも、漿膜の一部に線維性肥厚がみられたが、肝細胞の萎縮は漿膜直下に局限していた。

腹腔内投与群の 400 mg/kg 体重/日以上投与群では、脾臓、消化管、精巣等にも漿膜の部分的な肥厚がみられた。また、同投与群において、腸間膜リンパ節に好酸球の浸潤とリンパ液の貯留がみられた。

筋肉内投与群の 250 mg/kg 体重/日以上投与群の投与部位に、筋線維の変性、間質への好中球と円形細胞の浸潤等がみられた。

筋肉内及び腹腔内投与群とも、50 mg/kg 体重/日投与群では特に著変はみられなかった。（参照 14）[JJA 1976 論文 2]

（４）90 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料²⁰＞

ラット（TUC-SPD 系、雌雄各 10 匹/群）にスペクチノマイシン・リンコマイシン混合剤（混合比 1 : 1）のメチルセルロース水溶液を 90 日間強制経口投与（0、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 40 に示した。

摂餌量、体重、血液学的検査及び病理組織学的検査において投与による影響はみられなかった。

血液生化学検査では、投与群で Glu、血清尿酸値及び血清 TP の上昇が顕著であったが、明瞭な用量依存性はみられなかった。なお、対照群の Glu は従来の基準値より僅かではあるが高値であった。投与群で血清 AST 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 1,000 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、1,000 mg/kg 体重/日投与群では減少はみられなかった。投与群では対照群に比べて糞の色が濃かった。

JECFA は、本試験での NOEL をスペクチノマイシン・リンコマイシン混合剤として 100 mg/kg 体重/日（スペクチノマイシンとして 50 mg/kg 体重/日相当）とした。（参照 3）[FAS 33, p4-5]

²⁰ 投与物質がスペクチノマイシンとリンコマイシンの混合剤であるため、参考資料とした。

1 表 40 ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日) リンコマイシン-スペク チノマイシン含量 (スペ クチノマイシン含量)	毒性所見
1,000 (500)	Glu、血清尿酸値及び血清 TP 上昇、雄で血清 AST に変化
300 (150)	Glu、血清尿酸値及び血清 TP 上昇、雌で血清 AST に変化、 雄で血清 LDH 減少
100 (50)	Glu、血清尿酸値及び血清 TP 上昇
0	Glu が基準値より僅かに高値

2

【事務局より】

JECFA は本試験について、NOEL を設定しています。

しかし、本試験はスペクチノマイシンとリンコマイシンの混合剤を投与した試験であるため、参考資料としました。

この取り扱いでよろしいかと検討をお願いいたします。

なお、JECFA は本試験の NOEL を設定していますが、他の試験の NOEL も含めてスペクチノマイシンの毒性学的 ADI は特定していません。

【吉田専門委員コメント】

了解しました。

3

4 (5) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット） <参考資料²¹>

5 ラット（TUC-SPD 又は TUC/SPD 系、雌雄各 10 匹/群）に、滅菌水に溶解したスペ
6 クチノマイシンを 3 か月間皮下投与（0、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒
7 性試験が実施された。臨床症状の観察を毎日行い、摂餌量と体重は週毎に記録した。試
8 験終了時に、眼科学的検査を行うとともに、血液学的検査を実施した。剖検時には全臓
9 器の重量測定を行い、病理組織学的所見を記録した。

10 臨床所見は投与部位の進行性硬化のみであった。一般状態では、投与群の雌で摂餌量
11 がやや増加し、雄で体重がやや減少した。投与量に依存した腎重量の増加と精巣重量の
12 減少がみられたが、関連性のある病理組織学的な変化はみられなかった。1,000 mg/kg
13 体重/日投与群では、雌雄ともに Ht 及び Hb（雄では 19%低下、雌では 24%低下）がや
14 や低下した。

15 JECFA は、本試験での NOEL を 300 mg/kg 体重/日とした。（参照 3、7） **[FAS 33,**
16 **p6][Upjohn 資料, p.20]**

17

【事務局より】

「TUC-SPD 又は TUC/SPD 系」の記載について、SD 系の一種でしょうか？このま
まの記載でよろしいでしょうか？

²¹ 非経口投与による試験のため参考資料とした。

【吉田専門委員コメント】

そのままでよいとおもいます。

(6) 3 か月及び 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料²²⁾＞

ラット（Wistar 系、雌、5 週齢、15 匹/群）に、スペクチノマイシン二塩酸塩水和物の生理食塩水溶解液を 6 か月間筋肉内投与（0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日を 6 日/週）し、亜急性毒性試験が実施された。投与 3 か月後に各群 5 匹、6 か月後に各群 10 匹について尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

投与期間中、対照群及び投与群ともに一般状態に著明な変化はみられず、死亡例もみられなかった。体重変化は、各投与群とも対照群とほぼ同様な増加を示した。飼料摂取量は、100 mg/kg 体重/日投与群で投与開始直後に減少がみられたが、直ちに回復し、その後は対照群とほぼ同様に推移した。

尿検査については、投与群と対照群で差はみられなかった。

血液学的検査については、特に著変はみられなかった。

血液生化学検査については、投与 3 か月後では、100 mg/kg 体重/日投与群に Glu、血清 Chol. の低下及び BUN の上昇がみられた。投与 6 か月後では、さらに Alb 及び A/G 比の低下がみられたが、BUN の上昇はみられなかった。

剖検所見については、100 mg/kg 体重/日投与群で投与 3 及び 6 か月後に腎の灰白色化がみられた。投与部位の出血は、100 mg/kg 体重/日投与群でもみられなかった。

臓器重量については、体重 100 g 当たりの臓器重量について対照群と比較したところ、投与 3 及び 6 か月後ともに 100 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の重量増加がみられた。

病理組織学的検査については、肝臓では、投与 3 及び 6 か月後ともに実質細胞に同程度の空胞変性がみられ、100 mg/kg 体重/日投与群では、同時に脂肪変性をきたしている例もみられた。

腎臓では、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群に著変はみられなかったが、100 mg/kg 体重/日投与群では、投与 3 及び 6 か月後ともに尿細管上皮の空胞変性が目立ち、壊死も観察された。また、下部尿細管内には、~~蛋白~~尿円柱等も目立った。吉田専門委員修文

副腎では、投与 3 及び 6 か月後ともに投与量に無関係に軽度の腫大がみられた。

30 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の投与部位では、筋線維の軽度の変性、間質の浮腫及び少数の円形細胞浸潤がみられる例があった。

その他の臓器では、対照群と投与群ともに投与 6 か月後で脾臓及び尿細管上皮にヘモジデリン血鉄素の沈着がみられた以外に、特に変化はみられなかった。（参照 19）[JJA 1976 論文 3] 中山専門委員修文

(7) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 2 頭/群）にスペクチノマイシンを 1 週間ゼラチンカプセル投与（0、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日）し、予備経口投与量範囲設定のための試験

²²⁾ 非経口投与による試験のため参考資料とした。

が実施された。

試験期間中、用量依存性の嘔吐と軟便以外の毒性所見はみられなかった。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例で大腸内に
 黄緑色の物質が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、軽度の慢性大腸炎が認め
 られた一方で、3,000 mg/kg 体重/日投与群では、回腸及びでのカタル性炎と結直腸に
~~の~~軽度の炎症が観察された。吉田専門委員修文

上述の予備試験の結果に基づき次に、イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 頭/群）にスペクチ
 ノマイシンを 28 日間ゼラチンカプセル投与（0、100、250、500、750 又は 1,000 mg/kg
 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 41 に示した。

血液生化学検査では投与による影響はみられず、剖検及び病理組織学的検査での異常
 はみられなかった。

JECFA は、本試験での NOEL を 750 mg/kg 体重/日とした。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1,000 mg/kg 体重/日投与群でみられた軟
便の増加がみられたことから、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、剖検及び病理組織学的検査での異常はみられず、毒性学的意義は乏しいと考
えられたことから、本試験の NOAEL を最高用量の 7501,000 mg/kg 体重/日と設定した。

（参照 3）[FAS 33, p6]

表 41 イヌを用いた 28 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
1,000	軟便の増加
750 以下	所見なし

【事務局より】

「抗菌性物質投与における実験動物の盲腸所見の取扱いについて」（平成 21 年 11 月
 20 日肥料・飼料等専門調査会決定）（参考資料）により、抗菌性物質投与でみられる
 イヌの軟便に関する所見については、特段の理由がない限り、毒性所見と考えること
 となっておりましたので、本試験の NOAEL を 750 mg/kg 体重/日へと変更いたしま
 した。

（8）1 か月間亜急性毒性試験（イヌ） <参考資料²³>

イヌ（ビーグル種、雌雄各 2 頭/群）にスペクチノマイシン塩酸塩水溶液を 4 mL/分で
 橈側皮静脈又は伏在静脈に 1 か月間点滴投与（0、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日を 6 日
 /週、）し、亜急性毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で、嘔吐、流涎及び口渴がみられたが、非投与群及び 300
 mg/kg 体重/日投与群では観察されなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の所見は、高用

²³ 非経口投与による試験のため参考資料とした。

量での点滴液量と高浸透圧が影響したものと考えられた。体重、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査結果には、投与の影響はみられなかった。投与部位では、注射針による傷及び薬液の血管外への漏出によって局所に出血、浮腫、肉芽組織及びフィブリン塊がみられたが、それ以外に投与に関連した剖検及び病理組織学的所見はみられなかった。（参照 3、7） **[FAS 33, p6][Upjohn 資料, p21]**

（9）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） ＜参考資料²⁴＞

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 頭/群）にスペクチノマイシン・リンコマイシン混合剤（混合比 1：1 の粉末）を 90 日間ゼラチンカプセル投与（0、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 42 に示した。

摂餌量、体重、剖検、病理組織学的検査、尿検査及び臨床生化学検査のいずれにおいても、投与の影響はみられなかった。

JECFA は、本試験での NOEL をスペクチノマイシン・リンコマイシン混合剤として 100 mg/kg 体重/日（スペクチノマイシンとして 50 mg/kg 体重/日相当）と設定した。（参照 3） **[FAS 33, p6]**

表 42 イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日) リンコマイシン・スペク チノマイシン含量 (スペ クチノマイシン含量)	毒性所見
1,000 (500)	間欠的な下痢及び軟便
300 (150) 以下	所見なし

【事務局より】

JECFA は本試験について、NOEL を設定しています。

しかし、本試験はスペクチノマイシンとリンコマイシンの混合剤を投与した試験であるため、参考資料としました。

この取り扱いでよいかが検討お願いいたします。

なお、JECFA は本試験の NOEL を設定していますが、他の試験の NOEL も含めてスペクチノマイシンの毒性学的 ADI は特定していません。

【吉田専門委員コメント】

了解しました。

（10）3 か月間亜急性毒性試験（イヌ） ＜参考資料²⁵＞

イヌ（ビーグル種、雌雄、雌雄各 2 頭/群）に、スペクチノマイシン二塩酸塩水和物を

²⁴ 投与物質がスペクチノマイシンとリンコマイシンの混合剤であるため、参考資料とした。

²⁵ 非経口投与による試験のため参考資料とした。

3 か月間筋肉内投与（0、300 又は 800 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。臨床所見と摂餌量は毎日記録され、体重は週毎に記録された。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査は投与前及び月毎に実施された。眼科検査は試験の開始時と終了時に実施された。剖検は供試動物全頭で行われた。

試験期間中、血液生化学検査での異常はみられなかった。臨床所見では、跛行と局所の炎症性変化がみられたが、この所見は過大な注射液の投与の影響と考えられた。剖検及び病理組織学的検査において異常は観察されなかった。高用量投与群で正常値の範囲を下回らないものの Ht と Hb のごく軽度の低下がみられた。供試動物全頭で血清 AST 値が僅かに上昇したが、投与部位での筋組織の損傷によるものと考えられた。

JECFA は、本試験での NOEL を設定していない。（参照 3、7、20）[FAS 33, p7][Uojohn 試料, p21] [Ray & Ceru,1969b]

【吉田専門委員コメント】

（10）の試験において、「高用量投与群で正常値の範囲を下回らないものの Ht と Hb のごく軽度の低下がみられた。」と記載されておりますが、正常範囲のごく軽度の変化なので、毒性としなくてもよいのではないかと、ご議論お願い致します。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験については、利用可能な試験成績はない。

なお、JECFA では、利用可能な発がん性試験はなかったが、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された全ての遺伝毒性試験が陰性であること、スペクチノマイシンは既知の発がん性物質と構造上の類似性を持たないことから、スペクチノマイシンに発がんリスクはなく、発がん性試験を実施する必要はないと判断しされた。（参照 3）[FAS 33, p15]

【事務局より】

JECFA は、2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）については、本試験の実施機関である産業生物試験研究所（Industrial Bio-Test Laboratories）が同時期に関与した多くの毒性試験の成績が正しいものではなかったことが確認されていることを理由として、本試験をスペクチノマイシンの慢性毒性又は発がん性の評価に用いることはできないと判断している（（参照 3）[FAS 33, p7]）ことから、本調査会においてもラットにおける 2 年間慢性毒性及び発がん性試験を評価に採用しないこととしました。

【吉田専門委員コメント】

了解しました。

7. 生殖発生毒性試験

（1）3 世代生殖毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌 20 匹雄 10 匹/群）にスペクチノマイシンを混給餌投与（0、100、200 又は 400 mg/kg 体重/日）し、生殖毒性試験が実施された。全ての世代の親動物に対して 10 週間混給餌投与した。F1 及び F2 親動物は 2 回交配し、F3 親動物は 3 回交配し

た。本試験では、体重、摂餌量、親の生存率、妊娠率、着床数、児動物の生存率、性比、剖検及び病理組織学的所見について評価を実施した。小林専門委員修文

親動物では、全ての世代において、体重増加及び摂餌量に投与群と対照群で差がみられなかった。

F1、F2 又は F3 児動物の剖検所見に肉眼的な異常はみられなかった。

400 mg/kg 体重/日投与群では、F1b 動物の一部に肝細胞の腫大膨満及び肝細胞質中の好塩基性凝集物、F3 親動物の全ての交配時において妊娠率の有意な低下、分娩時生存 F3b 及び F3c 児動物の性比の偏り（雌児を 1 としたときの雄児の割合が減少）低下がみられた。F1b 動物の一部に肝細胞の腫大膨満及び肝細胞質中の好塩基性凝集物がみられた。200 mg/kg 体重/日投与群では、F1b 動物の一部に肝細胞の腫大膨満及び肝細胞質中の好塩基性凝集物がみられた。桑形専門委員修文

JECFA は、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の F1b 動物の一部で肝臓の病理組織学的所見がみられたことから、本試験での NOEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 3、7、21）[FAS 33, p8][Upjohn 資料, p28] [Reno et al., 1976]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、親動物に投与による影響がみられなかったことから、親動物に対する NOAEL を 400 mg/kg 体重/日と設定した。児動物については、200 mg/kg 体重/日以上投与群の F1b 動物の一部で肝臓の病理組織学的所見がみられたことから、本試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。生殖能については、400 mg/kg 体重/日投与群の親動物について妊娠率の低下がみられたことから、生殖能に対する NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と設定した。

【吉田委員コメント】

3 世代生殖毒性試験は、後世代に及ぼす影響を確認するための試験であることから、試験で得られた影響については、F1→F3 の順に記載すべきです。
また、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会の NOAEL については、親動物や児動物について記載してはどうでしょうか。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ修正いたしました。

22

【小林専門委員コメント】

200 mg/kg 体重/日以上投与群の F1b 児の一部で肝臓の病理組織学的所見がみられましたが、F2 および F3 児では見られなかったことから、世代を超えた影響ではないことを考慮し、本試験の NOAEL を 400 mg/kg 体重/日と設定したらいかがでしょうか。調査会としてご検討を頂きたい思います。

【桑形専門委員コメント】

積極的に NOAEL を変更する必要はないと考えています。
F2, F3 児に認められず、一般毒性にも同様の所見が認められていませんから、もしかすると再現性がない所見なのかもしれませんが、F1 に認められた所見（肝細胞の腫

大、細胞質内の凝集物）は鏡検時に明確に取れる変化ですし、初期の反応としてとらえてもよいのではと考えています。

【小林専門委員コメント】

肝臓への変化を投与による影響ととったため、NOAEL を 100 mg/kg としたのだと考えられます。私も積極的に NOAEL を 400 mg/kg としたいとは思いませんので、原文の NOAEL を 100 mg/kg の通りにしていただければと思います。

(2) 生殖発生毒性試験（マウス） <参考資料²⁶> **小林専門委員修文**

マウス（ICR 系、6～8 週齢未経産雌、~~非投与~~**桑形専門委員修文**対照群 16 匹、400 及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群各 18 匹）に、スペクチノマイシン二塩酸塩・五水和物の 0.9%ベンジルアルコール含有注射用蒸留水溶解液を妊娠 7～12 日に腹腔内反復投与（0、400 又は 1,600 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。各群とも供試動物の約 4/5 を妊娠 18 日 ~~に~~**小林専門委員修文**に剖検し、胎児への影響が調べられた。各群の供試動物の約 1/5 を自然分娩させ、生後 21 日まで児動物の発育の観察を行った。

母動物の体重増加への投与の影響はみられず、胎児については、着床数、死胚率、生存胎児の**平均**体重、性比、内臓、骨格に投与の影響とみなされる所見はみられなかった。外表異常として眼瞼開裂の発生頻度が、1,600 mg/kg 体重/日投与群、400 mg/kg 体重/日投与群及び対照群でそれぞれ生存胎児 210 例中 4 例（1.9%）、226 例中 8 例（3.54%）及び 230 例中 2 例（0.9%）であり、400 mg/kg 体重/日投与群における発生頻度が有意に高かった。しかし、2 匹の雄により妊娠した 4 匹の母動物で計 10 例の眼瞼開裂がみられたこと、眼瞼開裂の発生頻度に投与量との相関がみられないことから、投与による影響とは考えられなかった遺伝的要因による眼瞼開裂発現の可能性が考えられた。自然分娩した児動物については、特に投与の影響とみなされる所見はみられなかった。**小林**

専門委員修文

以上の成績から、妊娠マウスに対してスペクチノマイシンを 1,600 mg/kg 体重/日 ~~大量~~投与しても、胎児の発育抑制作用、致死作用は ~~ほとんど~~みられず、催奇形作用 はない ~~の発現の可能性は極めて少ない~~と考えられた。（参照 3、22）[FAS 33, p8-9] [基礎と臨床 1974 論文 1] **小林専門委員修文**

(3) 発生毒性試験（ラット）

ラット（TUC/SPD 系、雌 10 匹/群）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妊娠 6～15 日に挿管にて胃内投与（0、100 又は 300 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日 ~~に~~試験動物を剖検し、胎児への影響が調べられた。**桑形・小林専門委員修文**

母動物には大きな影響はなく、胎児の内臓に異常はみられなかった。投与群の胎児 160 例中 1 例の後肢で指の欠損がみられた以外に、対照群と投与群で胎児への影響に違いはみられなかった。（参照 3、7）[FAS 33, p9][Upjohn 資料, p28]

²⁶ 非経口投与の試験のため参考資料とした。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、投与による大きな影響がみられなかったことから、母動物に対する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日と設定した。胎児に対する NOAEL は、投与群の胎児 160 例中 1 例の後肢で指の欠損がみられたが、本試験と同様の 10 倍用量設定で実施された[Ⅱ.7. (4)]においては、本所見はみられなかったことから、本試験の ~~NOAEL~~ を最高用量の 300 mg/kg 体重/日と設定した。

(4) 発生毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌 6 匹/群）に、スペクチノマイシン水溶液を妊娠 6～15 日に強制経口投与（0、100、~~又は 300、1,000 又は 3,000~~ mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日 ~~日~~ 小林専門委員修文 に試験動物を剖検し、胎児への影響が調べられた。

試験期間中に母動物の体重変化は認められなかった。胎児数、黄体数、生存胎児数、吸収胚数、死亡胎児数や着床数への投与の影響は認められなかった。骨格や内臓の異常発生について投与の影響はみられなかった。（参照 3）[FAS 33, p9]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、3,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物及び胎児において投与の影響がみられなかったことから、本試験における母動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 3,000 mg/kg 体重/日と設定した。

(5) 生殖発生毒性試験（ラット） <参考資料²⁷> 小林専門委員修文

ラット（JCL：SD 系、13～14 週齢未経産雌、~~非投与~~ 桑形専門委員修文 対照群及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群各 21 匹、400mg/kg 体重/日投与群 20 匹）に、スペクチノマイシン二塩酸塩・五水和物の 0.9%ベンジルアルコール含有注射用蒸留水溶解液を妊娠 9～14 日に腹腔内投与（0、400 又は 1,600 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。各群とも供試動物の約 3/4 を妊娠 21 日 ~~日~~ 桑形専門委員修文 に剖検し、胎児への影響が調べられた。各群の供試動物の約 1/4 を自然分娩させ、生後 4 週まで児動物の生後発育の観察を行った。

母動物の体重増加は、いずれの投与群でもやや抑制されたが、非投与対照群との比較において有意差は認められなかった。胎児の発育については、着床数、死胚率、性比等に投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。生存胎児の ~~平均~~ 小林専門委員修文 体重については、雄の胎児では 400 mg/kg 体重/日投与群で、雌の胎児では 400 及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群ともに対照群より低値であり、有意な差がみられた。外表異常、内臓異常、骨格異常等に投与の影響と考えられる所見はみられなかった。胎児の発育の程度の指標の一つ ~~であるとして~~ 尾椎骨の化骨数 ~~はをみたところ、~~ 桑形専門委員修文 400 mg/kg 体重/日投与群で有意に低下していた。尾椎骨の化骨数の低下は、400 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児の ~~平均~~ 小林専門委員修文 体重が低下していたことを反映したものと考えられたが、体重低下と化骨の遅延には投与量との相関がみられないことから、投与の影響によるものではないと考えられた。出生児動物の発育については、400 mg/kg

²⁷ 非経口投与の試験のため参考資料とした。

体重/日投与群の雄で分娩時の生児動物の平均²⁸小林専門委員修文体重が有意に高かったが、分娩率、哺育率、体重、聴覚、行動一般、骨格等に特に投与の影響と考えられる所見はみられなかった。以上の成績から、妊娠ラットへのスペクチノマイシンの投与は、胎児の発育をやや遅延させるが、催奇形作用や胎児致死作用は死胚率の増大をもたらさないと考えられた。桑形専門委員修文（参照 23）[基礎と臨床 1974 論文 2]

（6）発生毒性試験（ラット） ＜参考資料²⁸＞

ラット（TUC/SD 系、雌 10 匹/群）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妊娠 6～15 日に皮下投与（0、100 又は 300 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。

投与群の繁殖成績は、対照群と同等であった。骨格の検査結果において、対照群の胎児 1 匹で肋骨の彎曲に異常がみられ、対照群の別腹の胎児 1 匹では左側第 14 肋骨が未発達であった。同様の異常所見は別の試験の対照群の胎児にもみられていることから、投与とは関連性のない自然発生奇形と考えられた。300 mg/kg 体重/日投与群の一腹中の胎児 2 例で前後の掌骨の骨化点中心がみられず、上後頭骨が未形成で、そのうち 1 例では恥骨も未形成であった。同腹の胎児は全体的に他の腹普通より小さく、未成熟であったことから、2 例の胎児の所見は催奇形作用によるものではないと考えられた。100 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例でみられた片側性水腎症は、過去の試験の対照群の胎児でみられたことから、自然発生奇形と考えられた。桑形専門委員修文

JECFA は、本試験での NOEL をは 100 mg/kg 体重/日とした。（参照 3、7）[FAS 33, p9][Upjohn 資料, p.27]

（7）発生毒性試験（ウサギ） ＜参考資料²⁹＞

ウサギ（ニュージーランド白色種、雌、6 匹/群）に、スペクチノマイシン二塩酸塩水和物を 6 日間皮下投与（0、400 又は 600 mg/kg 体重/日）し、予備試験が実施された。スペクチノマイシン投与による強い高い毒性所見、すなわち、400 mg/kg 体重/日以上投与群において投与 3 日目からの摂餌量減少食欲減退と投与開始に伴う急激な体重減少がみられ、600 mg/kg 体重/日投与群の 1 例では胆汁中への排泄によってとそれに引き続く腸内細菌叢が変化したことと起因したと推察されるに対する影響に起因すると思われる 1 例の死亡が認められた。

上述の予備試験の結果に基づき次に、ウサギ（ニュージーランド白色種、雌、13 匹/群）に、スペクチノマイシン二塩酸塩水和物を妊娠 8～18 日に皮下投与（0、150 又は 300 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。投与群にみられた最投与初期の毒性徴候は摂餌量減少食欲減退と体重減少であった。300 mg/kg 投与群では一腹当たりの胎児数の減少及び胎児体重の減少が観察されたが、胚・胎児の発達には影響はなく、胎児の内臓及び骨格観察には投与による影響は認められなかった。高度の胎児消失の結果、

²⁸ 非経口投与の試験のため参考資料とした。

²⁹ 非経口投与の試験のため参考資料とした。

~~同腹の児数が減少した。胎児の死亡は 5 例で、そのうち 2 例は対照群であった。いずれの死亡例においても消化管の変化がみられたが、投与と死亡を関連付けることはできなかった。胚及び胎児の発達に関して、深刻な奇形並びに軽度の異常の発生頻度に投与の影響はみられなかった。~~

JECFA では、胎児に観察された影響は、スペクチノマイシンの母動物の消化管への影響に起因した二次的変化、~~即ちである可能性が高いと推察され、~~主にグラム陽性の腸内細菌叢がアミノサイクリトール系抗生物質によって急激に変化することに起因した変化によると考察していると考えられた。（参照 3、7、24）[FAS 33, p9-10] [Upjohn 資料, p29] [Feenstra, 1973b] **桑形専門委員修文**

8. その他の試験

（1）聴覚毒性試験（ネコ）<参考資料³⁰>

ネコ（種及び雌雄不明、3 頭/群）にスペクチノマイシン硫酸塩を 90 日間筋肉内投与（0、30、60 又は 120 mg/kg 体重/日）し、聴覚毒性試験が実施された。

2 回/週実施した内耳機能検査では異常はみられず、第 8 脳神経（内耳神経）機能への投与による影響はみられなかった。

血液学的及び血液生化学的検査においても、投与による影響はみられなかった。

120 mg/kg 体重/日投与群の投与部位において、軽度な炎症反応がみられただけであった。（参照 3、7）[FAS 33, p11] [Upjohn 資料, p32]

（2）聴覚毒性試験（モルモット）<参考資料³¹>

モルモット（Hartley 系、雄 13 匹、雌 19 匹、体重 200～300 g）に、スペクチノマイシンを単回筋肉内投与（800 又は 1,600 mg/kg）又は 4 週間筋肉内投与（80 又は 160 mg/kg/日）し、聴覚毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても体重増加に影響はみられず、投与による死亡例もみられなかった。投与開始前と投与開始後 1 回/週実施した 20KHz から 500Hz までの周波数別耳介反射試験において、いずれの投与群においても耳介反射の消失は認められなかった。スペクチノマイシンは、聴器、特にラセン器の外有毛細胞に対して弱い障害を与えることがあるが、明らかな耳介反応消失をきたすことはなかった。腎及び肝臓に、極めて軽度の障害が起こされたが、このために聴器障害が増強されることはなく、スペクチノマイシンの聴器並びに腎及び肝臓への毒性は極めて弱いことが明らかとなった。（参照 25）
[JJA1976 論文 4]

9. ヒトにおける知見

スペクチノマイシンの臨床治験において、単回投与³²後に蕁麻疹、眩暈、悪心、悪寒及び発熱の症状が報告されている。また、希ではあるが、アナフィラキシー反応の報告

³⁰ 非経口投与の試験のため参考資料とした。

³¹ 非経口投与の試験のため参考資料とした。

³² 筋肉内投与と推察される。

がある。(参照 3) [FAS 33, p14]

健常男性ボランティア 15 名にスペクチノマイシンを 21 日間筋肉内投与（8 g/日：130 mg/kg 体重/日）した結果、蝸牛（聴覚）及び前庭（平衡感覚）機能検査において聴器に対する毒性所見はみられなかった。本試験でスペクチノマイシン投与によりみられた影響は、投与部位の疼痛のみであった。(参照 3) [FAS 33, p14]

国内で承認されているヒト用医薬品に関する承認時までの調査及び市販後の使用成績調査では、調査症例数 2,577 例中、副作用発現症例は 124 例（4.81%）であり、副作用発現件数は 127 件であった。主なものは、注射部位疼痛 112 件（4.35%）皮疹 3 件（0.12%）、頭重感 2 件（0.08%）等であった。なお、1 件のショック症状が報告されている。また、臨床検査値の異常は認められなかった。(参照 35) [IF]

健常男性ボランティア 96 名（薬剤投与群：8 名/群、プラセボ投与群：4 名/群）に硫酸トロスペクトマイシン³³を単回筋肉内投与（75、150、300、450、600、750、900 又は 1,000 mg；投与容量 0.25～3.3 mL）した結果、投与部位での副作用（表 43）及び全般的な副作用（表 44）がみられた。投与部位の疼痛または圧痛の発現頻度が高かったが、いずれの場合も一過性で投与後直ちに発現し、その持続は 8 時間までであった。トロスペクチノマイシンは用量依存性に投与部位の疼痛、圧痛又はその両者を引き起こしたが、ほとんどの被験者が良好な耐容性を示した。(参照 15) [AAC 1990]

表 43 投与容量群毎の投与部位における副作用の発現頻度

副作用症状	投与容量（mL）毎の副作用の発現頻度							
	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.3
トロスペクトマイシン投与群（8 名/群）								
圧迫感または緊張感	1		1	1		1	1	
重苦しい感じ（重圧感）				1				
軽度の圧痛		1	4	4	2	6	4	2
軽度の疼痛			1	1	4	5	5	5
中等度の疼痛								1
熱感				1				
出血				1	2	1		
筋痙攣					1			1
硬い感じ						1		
しびれ感						1		
副作用を発現した被験者数合計	1	1	4	5	7	8	6	6

³³ 6'位のメチル基をプロピル基に置換した誘導体

プラセボ（生理食塩水）投与群 （4 名/群）								
出血			1					
軽度の圧痛			1					
軽度の疼痛						1		
チクチクした痛み						1		
副作用を発現した被験者数合計	0	0	1	0	0	2	0	0

表 44 トロスペク~~トチノ~~マイシン又はプラセボ投与被験者毎にみられた副作用

投 与		副作用
用量 mg	容量 mL	
0	3.0	悪心及び頭のふらつき
75	0.25	軽度の圧痛及び眩暈
75	0.25	右肋骨の軽度の疼痛
750	2.5	投与部位と臀部の圧痛
750	2.5	悪心、眩暈及び発汗；口のしびれ
900	3.0	軽度の歯のしびれ
900	3.0	寒気、眩暈及び頭のふらつき
1,000	3.3	顔面紅潮、悪心、嘔吐及び頭のふらつき
1,000	3.3	頭のふらつき、歯茎のしびれ及び眼の焦点調節困難
1,000	3.3	歯茎のしびれ
1,000	3.3	歯茎のしびれ、顔面の筋緊張

10. 一般薬理試験

(1) 薬理作用（マウス、ウサギ及びトノサマガエル）

マウス（dd 系、雄、体重約 18 g）、ウサギ（種、雌雄不明、体重約 2.5 kg）及びトノサマガエル（雌雄不明、体重約 30 g）を用いてスペクチノマイシンの薬理作用を検討した。

結果を表 45 に示した。スペクチノマイシンは、治療量及びその数倍から数千倍でも明らかな薬理作用を示さなかった。高濃度から大量適用時にアセチルコリンに似た作用を示した。従って、スペクチノマイシンは薬理学的作用の極めて少ない抗生物質と考えられた。（参照 26）[JASerB 1966]

表 45 スペクチノマイシンの薬理作用

試験項目		動物 ^a	投与経路	用量 (mg/mL)	試験成績
心筋及び 平滑筋	心 筋 自 動 運 動 (摘 出 心臓)	カエル	液 槽 内 に添加	1~100	1：影響なし 2~100：抑制作用、アトロピン前処置で拮抗

	腸管自動運動（摘出腸管）	ウサギ	液槽内に添加	0.1~5	0.1：影響なし 0.2~5：亢進作用、アトロピン前処置で軽減
	血管灌流量（摘出耳殻血管）	ウサギ	液槽内に添加	0.001~10	0.001~1：変化なし 10：増加、血管拡張作用
呼吸及び循環器系	血圧	ウサギ	静脈内	40、100、200	40：影響なし 100：5.3（範囲 4.0~6.0）mmHg 下降、アトロピン前処置の影響なし、両側迷走神経切断後は 2.3（範囲 2.0~2.5）mmHg 下降で、血圧降下作用軽減 200：8.0（範囲 7.0~8.5）mmHg 下降
	呼吸	ウサギ	静脈内	40、100	40：影響なし 100：血圧下降の時期に一過性の促迫、アトロピン前処置の影響なし、両側迷走神経切断後は呼吸の促迫なし
中枢神経系	一般状態	マウス	脳実質内	0.1~100	0.1~100：影響なし
	運動性	マウス	脳実質内	0.1~100	0.1~100：影響なし

a：例数不明

（2）薬理作用、特に中枢作用（マウス、ラット及びウサギ）

マウス（dd 系、主として雄、体重約 18 g）、ラット（Wistar 系、主として雄）及びウサギ（種、雌雄不明、成熟したもの）を用いてスペクチノマイシンの薬理作用を検討した。

結果を表 46 に示した。スペクチノマイシンは、高用量投与群で体温が僅かに下降した程度で、ほとんど中枢作用を示さない抗生物質であるとみなされた。一般薬理作用については、投与後尿量がやや増加の傾向を示し、高作用濃度で摘出子宮運動の抑制作用がみられたが、これらの量は治療量よりはるかに大量であることや、既出の成績と考えると、スペクチノマイシンは薬理学的作用の極めて少ない抗生物質であると結論された。（参照 27）[\[JJA 1976 論文 5\]](#)

1

表 46 スペクチノマイシンの薬理作用

試験項目		動物	投与経路	用量 ^a	試験成績
中枢神経系	自発運動	マウス (6 匹/群)	皮下	0、200、500	200：影響なし 500：運動量わずかに減少
	回転棒試験（落下時間）	マウス (10 匹/群)	皮下	0、200、500	200、500：影響なし
	懸垂試験（行動と落下）	マウス (10 匹/群)	皮下	0、200、500	200：30 分後と 1.5 時間後にそれぞれ 1 例落下 500：15 分後に 2 例と 2 時間後に 1 例が落下
	鎮痛作用（Haffner 法）	マウス (10 匹/群)	皮下	200、500	200：疼痛反射の閾値上昇率 107%、鎮痛作用なし 500：疼痛反射の閾値上昇率 91%、鎮痛作用なし
	鎮痛作用（Phenylquinone 法）	マウス (10 匹/群)	皮下	200、500	200、500：Phenylquinone (0.02%液、20 mL/kg)腹腔内投与後 15 分間以内に全例でストレッチング姿勢が観察、鎮痛作用なし
	直腸温	マウス (10 匹/群)	皮下	0、200、500	200：体温下降（約 0.5~1℃） 500：体温下降（約 1.5℃）、6 時間後まで回復せず、24 時間後に回復
	抗トレモリン作用（振せん、副交感神経刺激症状の抑制）	マウス (10 匹/群)	皮下	0、200、500	200、500：抑制作用なし
	自発脳波〔脳皮質（運動領、視覚領及び聴覚領）及び皮質下（背側海	ウサギ (例数不明)	静脈内	0、200、500	200、500：変化なし

	馬、視床正中核及び中脳網様体の電気活動]				
尿量	尿量（投与後 5 時間の 1 匹当たり平均容量）	ラット（4 匹/群）	皮下	0、200、500	0 : 0.87 mL 200 : 1.78 mL 約 2 倍に増加 500 : 1.22 mL 約 1.5 倍に増加
平滑筋	子宮角自発運動（摘出子宮角）	ラット（4 匹/群）	液槽内に添加	0.1、0.2、0.4、1、2 mg/mL	0.1 : 収縮振幅変化なし、頻度やや減少 0.2 : 4 例中 2 例でやや収縮増強、残りの 2 例は影響なし 0.4 : 振幅変化なし、頻度やや抑制あるいは振幅低下が一部で観察 1 : 4 例全例で収縮の振幅・頻度の強い抑制、収縮一時停止し、数分後に徐々に開始 2 : 4 例中 1 例で収縮の振幅・頻度の強い抑制、収縮一時停止し、数分後に徐々に開始
	腸管自発運動（摘出回腸）	ウサギ（例数不明）	液槽内に添加	0.001~0.1 mg/mL	0.001~0.1 : 影響なし
呼吸・循環器系	血圧	ウサギ 200 mg/kg 投与群 3 頭、 500 mg/kg 投与群 5 頭	静脈内	200、500	200 : 緩やかに血圧下降（-10~-15 mmHg）、10~20 分後に回復 500 : 緩やかに血圧下降（-10~-25 mmHg）、20~30 分の経過でゆっくりと回復

	呼吸	ウサギ 200 mg/kg 投与群 3 頭、 500 mg/kg 投与群 5 頭	静脈内	200、 500	200、500：影響なし
--	----	--	-----	-------------	--------------

a：単位を記載していない試験においては、単位は mg/kg 体重

1 1. 微生物学的影響に関する試験

(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する ~~最小発育阻止濃度 (MIC)~~ ① 石原専門委員修文

平成 25 年度及び 26 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影響についての調査」において、ヒトの腸内細菌叢分離菌に対するスペクチノマイシンの MIC が調べられている。

結果を表 47 に示した。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 *Bifidobacterium* spp. 及び *Propionibacterium* spp. の 8 µg/mL であった。本調査の結果から、MIC_{calc} は 14.4 µg/mL (0.0144 mg/mL) と算出された。(参照 28、29) [H25 年度調査事業] [H26 年度調査事業]

表 47 スペクチノマイシンのヒト腸内細菌叢由来株に対する MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Escherichia coli</i>	30	32	16～>128
<i>Enterococcus</i> spp.	30	128	32～>128
<i>Bacteroides</i> spp.	30	>128	16～>128
<i>Fusobacterium</i> spp.	12	16	8～16
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	8	≤0.06～64
<i>Eubacterium</i> spp.	10	32	32～64
<i>Clostridium</i> spp.	30	>128	16～>128
<i>Prevotella</i> spp.	20	64	1～>128
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	32	16～>128
<i>Propionibacterium</i> spp.	15	8	4～32
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	20	16	8～32

(2) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC②

フランスのトゥールーズ病院において健常ヒトボランティアの糞便から分離された *Escherichia coli*、*Bifidobacterium* spp. 及び *Bacteroides fragilis* に 対する ~~対して~~ スペクチノマイシンの MIC が調べられた。

1 *E. coli* に対する MIC₅₀ は 7 µg/mL と決定され、MIC₉₀ は 19 µg/mL であった。他の
2 種類の細菌に対する MIC は 32 µg/mL 以上であった。（参照 3） [FAS33, p13]

3 石原専門委員修文

4
5 ヒトの消化管に通常認められる嫌気性菌である *Bifidobacterium* spp. 及び
6 *Eubacterium* spp. に対する MIC が調べられた結果、*Bifidobacterium* spp. は 2～64
7 µg/mL、*Eubacterium* spp. は 4～256 µg/mL の範囲であった。数株では接種濃度が高
8 いと MIC が 2 から 8 倍まで上昇増加したが、これらは予測された変動の範囲内であっ
9 た。（参照 3） [FAS 33, p14] 石原専門委員修文

10
11 *Bifidobacterium* spp.、*Eubacterium* spp.、*Bacteroides* spp.、*Peptococcus* spp. 及び
12 *Fusobacterium* spp. を含むヒト腸内細菌叢の代表的菌種に対するスペクチノマイシン
13 の MIC が調べられた。多くの菌種で MIC₅₀ は 50 µg/mL 以上であったが、
14 *Bifidobacterium* spp. では MIC の範囲が 2～32 µg/mL となり、感受性が高い結果であ
15 った。*Bifidobacterium* spp. に対する MIC の最頻値は、菌接種量 10⁶ では 16 µg/mL で、
16 菌接種量 10⁴ では 8 µg/mL であった。（参照 3） [FAS 33, p14] 石原専門委員修文

17 【石原専門委員コメント】

菌接種量 10⁶ の単位は、不明でしょうか CFU/ml or CFU/spot などがあるかと思
います

【事務局より】

原文には「inoculum density」との記載しかありませんでした。

18
19 (3) ヒト臨床分離菌に対する MIC

20 海外において、ヒト臨床分離菌に対するスペクチノマイシンの MIC が調べられた。
21 結果を表 48 に示した。MIC₅₀ 及び MIC₉₀ とともに 31.2 µg/mL 以下の比較的感受性の高
22 い菌種は *Klebsiella* spp. 及び *Enterobacter* spp. であった。（参照 30） [AAC_1972]

23
24 表 48 スペクチノマイシンのヒト臨床分離株に対する MIC 石原専門委員修文

菌種名	株数	MIC (µg/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Escherichia coli</i>	97	15.6	250	7.8～>500
<i>Klebsiella</i> spp.	38	15.6	31.2	7.8～>250
<i>Enterobacter</i> spp.	20	15.6	15.6	7.8～15.6
<i>Serratia</i> spp.	5	31.2	—	15.6～250
<i>Citrobacter koseri</i>	7	15.6	—	15.6～62.5
<i>Proteus mirabilis</i>	25	62.5	62.5	31.2～1,000
<i>Proteus</i> spp.	18	31.2	>125	15.6～>125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	500	1,000	31.2～>1,000

<i>Acinetobacter</i> spp.	16	250	>500	31.2～>500
<i>Staphylococcus aureus</i>	27	62.5	62.5	31.2～>125
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	42	31.2	>1,000	15.6～>1,000
Group D <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus</i> spp.	33	62.5	62.5	15.6～125

－：供試菌株数 10 株以下のため、算定せず

米国ミシガン州内の病院や公衆衛生関係機関及びアメリカ疾病予防管理センター（CDC）を主たる分与元としたヒト臨床分離菌に対するスペクチノマイシンの MIC が調べられた。

結果を表 49 に示した。MIC₅₀ 及び MIC₉₀ とともに 32 µg/mL 以下の比較的感受性の高い菌種は *Streptococcus pneumoniae*、Group A *Streptococcus* spp. ~~Group A~~、*Citrobacter koseri*、*Enterobacter* spp.、*Haemophilus influenzae* 及び *Klebsiella pneumoniae* であった。（参照 3、31）[FAS 33, p12-13][AAC_1988] 石原専門委員修文

表 49 スペクチノマイシンのヒト臨床分離株に対する MIC 石原専門委員修文

菌種名	株数	MIC (µg/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Staphylococcus aureus</i>	23	64	>256	64～>256
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	64	64	32～64
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	64	64	64
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13	16	32	16～32
<u>Group A</u> <i>Streptococcus</i> spp.spp. Group A	10	16	16	16～32
<u>Group B</u> <i>Streptococcus</i> spp.spp. Group B	10	64	64	64
<i>Acinetobacter</i> spp.spp.	10	32	256	16～>512
<i>Citrobacter koseri</i>	10	16	16	16～>512
<i>Citrobacter freundii</i>	10	32	>512	16～>512
<i>Enterobacter</i> spp.	20	16	16	16～512
<i>Escherichia coli</i>	11	16	>512	16～>512
<i>Haemophilus influenzae</i> ：				
(β-lactamase negative)	10	16	16	8～32
(β-lactamase positive)	10	8	16	8～32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	16	32	16～512
<i>Morganella morganii</i>	9	32	—	16～>512
<i>Proteus mirabilis</i>	10	32	256	16～512
<i>Proteus rettgeri</i>	10	64	>512	16～>512
<i>Proteus vulgaris</i>	10	32	256	16～512
<i>Providencia stuartii</i>	10	>1,024	>1,024	512～>1,024
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	128	>1,024	8～>1,024
<i>Pseudomonas</i> spp.	9	128	—	8～>1,024

<i>Salmonella</i> spp.	10	64	64	32~128
<i>Serratia marcescens</i>	10	32	128	32~128
<i>Shigella</i> spp.	10	64	64	64~>512
<i>Bacteroides fragilis</i>	11	128	128	16~128
<i>Bacteroides</i> spp.	8	32	—	8~>128

—：供試菌株数 10 株 ~~未満以下~~ のため、算定せず

ヒト臨床分離菌である *Bacteroides fragilis*、*B. melanogenicus*、*Clostridium perfringens* 及び *C. ramosum* についてスペクチノマイシンの MIC が調べられた。

各菌の MIC の範囲は、*B. fragilis* 25~138 µg/mL、*B. melanogenicus* 8~13 µg/mL、*Clostridium perfringens* 64~>128 µg/mL 及び *C. ramosum* 16~64 µg/mL であった。
(参照 3) [FAS 33, p13-14]

【石原専門委員コメント】

streptococci とするか、*Streptococcus* spp. とするかは、評価書の中で統一した方が良いのではないのでしょうか

group 名を *Streptococcus* の前につけるか、後につけるかは、評価書の中で統一した方が良いのではないのでしょうか。

Pub Med で検索すると、*Streptococcus* の前に記載しているものが大半でした。

【事務局より】

記載について統一いたしました。

Ⅲ. 国際機関における評価

1. 諸外国の評価書

(1) JECFA における評価書

JECFA は、1994 年にスペクチノマイシンを評価している。

スペクチノマイシンを反復経口投与したラット及びイヌにおいて、顕著な毒性所見はみられなかったが、糞便の変化が投与動物に共通してみられており、この所見に関する NOEL は 50~750 mg/kg 体重/日であった。

ヒト又は動物においてスペクチノマイシンに関する顕著な毒性学的影響はないと結論し、毒性学的 ADI は特定していない。

利用可能な発がん性試験はなかったが、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された全ての遺伝毒性試験が陰性であること、スペクチノマイシンは既知の発がん性物質と構造上の類似性を持たないことから、スペクチノマイシンに発がんリスクはなく、発がん性試験を実施する必要はないと判断した。

また、スペクチノマイシンを反復経口投与したラットにおける多世代繁殖毒性試験では、最高用量の 400 mg/kg 体重/日においても繁殖成績に影響はみられなかったが、F1b 世代の一部の動物の肝臓にみられた所見から、NOEL は 100 mg/kg 体重/日とされたが、毒性学的 ADI の設定は行われていない。

スペクチノマイシンのヒト腸内細菌叢に対する影響を検討するため、多数の細菌の *in vitro* での MIC の成績が評価に用いられた。*Bacteroides* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Eubacterium* spp. 及び *Clostridium* spp. を含む、人の腸内細菌叢を構成する代表的な嫌気性菌種の MIC の試験成績では、多くの菌で MIC₅₀ が 50 µg/mL 以上であった。*Bifidobacterium* spp. は他菌より感受性が高く、MIC 値の範囲は 2～32 µg/mL であることから、本菌の菌接種密度 10⁶ での MIC の最頻値である 16 µg/mL に基づいて、微生物学的 ADI を 40 µg/kg 体重/日と算出し、スペクチノマイシンの ADI を 40 µg/kg 体重/日³⁴と設定した。（参照 3、32）[FAS 33, p15-16][TRS 851, p22-24]

石原専門委員修文

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{0.016 (\mu\text{mg/mL})^a \times 150 (\text{g})^b}{1^c \times 1^d \times 60 (\text{kg})^e} = 0.04 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a : *Bifidobacterium* spp. の MIC 最頻値である 0.016

b : ヒト結腸内容量

c : スペクチノマイシンの消化管での吸収率が極めて低いことから、利用可能な経口用量の分画は 1

d : 多様な菌種に関する MIC が利用可能であることに加え、最近の知見から腸内菌叢のポピュレーションの変動が低度であることが示唆されていることから安全係数は 1

e : ヒト体重

（２） EMEA における評価

EMEA の動物用医薬品委員会（CVMP）は、1996 年にスペクチノマイシンを評価している。

毒性学的所見については、次のとおり言及されているが、毒性学的 ADI の設定は行われていない。

ラット及びイヌにおけるスペクチノマイシン経口投与による 90 日間亜急性毒性試験では、軟便や下痢の所見がみられ、NOEL は 50～750 mg/kg 体重/日とされた。ラットにおける発生毒性試験では、繁殖成績には影響がみられなかったが、高用量の 300 mg/kg 体重/日で、胎児の発達遅延がみられた。ラットにおける 3 世代繁殖毒性試験では、最高用量の 400 mg/kg 体重/日においても繁殖成績に影響はみられなかったが、F1b 世代の一部の動物の肝臓にみられた所見から、NOEL は 100 mg/kg 体重/日とされた。評価の対象となりうる慢性毒性試験成績はないが、化学構造から発がん性は示唆されないとされた。

ヒト腸内細菌叢への影響については、特に、*Bacteroides* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Eubacterium* spp. 及び *Clostridium* spp. を含む多数の嫌気性の菌種の MIC の試験成績では、多くの菌で MIC₅₀ が 50 µg/mL 以上であったが、*Bifidobacterium* spp. は最も感受性が高く、MIC 値の範囲は 2～32 µg/mL であることから、本菌の菌接種密度 10⁶ での MIC の最頻値である 16 µg/mL に基づいて、微生物

³⁴ 現在は、0.04 mg/kg 体重/日とされている。

1 学的 ADI を 0.04 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 3~~3~~4） [CVMP report 1, p1-2]

2
3 CVMP は、2000 年に微生物学的 ADI について新たな算定式を適用して再評価を行っ
4 たが、算定の結果、微生物学的 ADI として 0.04 mg/kg 体重/日が設定され、変更はなか
5 った。また、毒性学的 ADI については、ラット及びイヌにおけるスペクチノマイシン経
6 口投与による 90 日間亜急性毒性試験の NOEL の最小値 50 mg/kg 体重/日に基づき、混
7 合剤を使用した試験であることを考慮して、安全係数 200 を適用し、保守的な毒性学的
8 ADI として 0.25 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 3~~4~~5） [CVMP report 3, p3-4]

IV. 食品健康影響評価

ラット及び豚の経口投与による薬物動態試験において、スペクチノマイシンはほとんど吸収されず、投与 24 時間後には投与量の大半が糞へ排泄又は消化管内に滞留し、尿へは約 5% しか排泄されなかった。投与量に対する組織中濃度は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でいずれも低値を示したが、その中でも腎臓の濃度が最も高値であった。経口投与試験による代謝試験はないが、牛の非経口投与による試験においては、腎臓では未変化体のみが、肝臓では主な代謝物としてジヒドロスペクチノマイシンが検出された。
豚の経口投与による残留試験では、腎臓の残留濃度が最も高値であったが、休薬期間の経過とともに漸減した。

遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* の実施された全ての試験において陰性の結果が得られていることから、スペクチノマイシンに遺伝毒性はないと考えられ、ADI を設定することは可能と判断した。

また、評価可能な慢性毒性及び発がん性試験は得られなかったが、スペクチノマイシンは既知の発がん性物質と構造上の類似性はなく、現時点で発がん性に関する知見は得られていないことから、発がん性の懸念は低いと判断した。

【吉田委員コメント】

食品健康影響評価に薬物動態試験と残留試験について記載してはどうでしょうか。

【事務局より】

追記いたしました。

1. 毒性学的 ADI について

スペクチノマイシンは、経口投与では、ほとんどが体内に吸収されず、毒性試験において顕著な毒性がみられなかったことから、毒性学的影響より微生物学的影響により ADI を特定することが適当であると考えた。

2. 微生物学的 ADI について

平成 25 年及び 26 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」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

スペクチノマイシンの MIC_{calc} は 0.0144 mg/mL、腸内細菌が暴露される分画は 1、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI} = \frac{0.0144 \text{ (mg/mL)}^1 \times 220^2}{1^3 \times 60^4} = 0.053 \text{ mg/kg 体重/日}$$

1) : MIC_{calc} : 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

2) : 結腸内容物の量 (g)

3) : 微生物が利用可能な経口用量の分画として、スペクチノマイシンの経口投与における吸収率が非常に

低いことから、「1」を適用。

4)：ヒトの体重（kg）

【事務局より】

微生物学的 ADI の算出式において、「微生物が利用可能な経口用量の分画」について、スペクチノマイシンの経口投与時の吸収が非常に低いことから、「1」としました。

他に、経口用量の分画の数値として、評価書案の p32 には豚のバイオアベイラビリティが約 10%との記載がありますので、「0.9」も考えられます。「0.9」を用いた場合、微生物学的 ADI は、0.059 mg/kg 体重/日となります。

ご検討のほどよろしくお願いいたします。

3. ADI の設定について

以上より、スペクチノマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

スペクチノマイシン 0.053 mg/kg 体重/日

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

1

表 50 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無影響量 (mg/kg 体重/日)
ラット	28 日間亜急性毒性	0、200、500、1,000、 2,000、3,000 強制経口投与	— 3,000 で投与の影響なし
	90 日間亜急性毒性	0、100、300、1,000 (リンコマイシン-スペクチノマイシン等量混合剤として) 強制経口投与	NOEL 100 (リンコマイシン-スペクチノマイシン等量混合剤として) 臨床生化学検査値の変化(AST、LDH)
	3 世代繁殖毒性	0、100、200、400 (スペクチノマイシンとして) 混餌投与	NOEL 100 (スペクチノマイシンとして) 肝組織所見
イヌ	28 日間亜急性毒性	0、100、250、500、750、 1,000 (スペクチノマイシンとして) ゼラチンカプセルの経口投与	NOEL 750 (スペクチノマイシンとして) 軟便の増加
	90 日間亜急性毒性	0、100、300、1,000 (リンコマイシン-スペクチノマイシン等量混合剤として) ゼラチンカプセルの経口投与	NOEL 100 (リンコマイシン-スペクチノマイシン等量混合剤として) 毒性所見は 1,000 で下痢と軟便のみとしており、NOEL を 100 とする根拠不明
豚	9 日間亜急性毒性	0、8、25、50 (スペクチノマイシンとして) 経口投与	—
毒性学的 ADI			NOEL : — SF : —
毒性学的 ADI 設定根拠資料			—
ADI			—

2

3

表 51 EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無影響量 (mg/kg 体重/日)
ラット	28 日間亜急性毒性	0、200、500、1,000、 2,000、3,000 強制経口投与	— 3,000 で投与の影響なし

	90 日間亜急性毒性	0、100、300、1,000 (リンコマイシン-スペクチノマイシン等量混合剤として) 強制経口投与	NOEL 100 （リンコマイシン-スペクチノマイシン等量混合剤として） 臨床生化学検査値の変化(AST、LDH)
	3 世代繁殖毒性	0、100、200、400(スペクチノマイシンとして) 混餌投与	NOEL 100 （スペクチノマイシンとして） 肝組織所見
イヌ	28 日間亜急性毒性	0、100、250、500、750、1,000 （スペクチノマイシンとして） ゼラチンカプセルの経口投与	NOEL 750 （スペクチノマイシンとして） 軟便の増加
	90 日間亜急性毒性	0、100、300、1,000 (リンコマイシン-スペクチノマイシン等量混合剤として) ゼラチンカプセルの経口投与	NOEL 100 （リンコマイシン-スペクチノマイシン等量混合剤として） 毒性所見は 1,000 で下痢と軟便のみとしており、NOEL を 100 とする根拠不明
豚	9 日間亜急性毒性	0、8、25、50 （スペクチノマイシンとして） 経口投与	－
毒性学的 ADI			NOEL : 50 （リンコマイシン-スペクチノマイシン等量混合剤中のスペクチノマイシンとして） SF : 200
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ラット及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験
ADI			0.25 （リンコマイシン-スペクチノマイシン等量混合剤中のスペクチノマイシンとして）

1 〈別紙 1：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G	アルブミン/グロブリン
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CK	クレアチンキナーゼ [=クレアチンホスホキナーゼ (CPK)]
C ₀	初期血中濃度
C _{max}	血中最高濃度
C _{min}	血中最低濃度
Chol.	コレステロール
<u>CL</u>	<u>全身クリアランス</u>
<u>CL_{renal}</u>	<u>腎クリアランス</u>
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品審査庁
<u>E_{ratio}</u>	<u>腎排泄比率</u>
FDA	米国食品医薬品局
<u>f_e</u>	<u>尿中に排泄される未変化体の割合</u>
GC/MS	ガスクロマトグラフ質量分析計
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
Ht	ヘマトクリット値
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS	液体クロマトグラフ質量分析計
LC-MS/MS	液体クロマトグラフタンデム型質量分析計
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MIC	最小発育阻止濃度
MIC _{calc}	試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC ₅₀ の 90 %信頼 限界の下限值
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度

MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大 無作用量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	（血清）総タンパク質
Vd	分布容積

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号） [\[厚労告示\]](#)
2. The Merck Index, 14th Edition, 2004 [\[Merck Index\]](#)
3. JECFA: Spectinomycin: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series 33. [1994](#) [\[FAS 33\]](#)
4. 中山一誠、岩井重富、川辺隆道、坂田育弘、村田郁夫、大橋 満ら: Spectinomycin の抗菌力、吸収排泄、臓器内分布および生体内代謝について Jpn J Antibiot 1976; 29 (9): 783-788 [\[JJA 1976 論文 1\]](#)
5. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/6. 1994 [\[JECFA 41/6\]](#)
6. Madhura DE, Lee R, and Meibohm B: Pharmacokinetic profile of spectinomycin in rats. Pharmazie 2013; 68: 675-676 [\[Pharmazie_2013\]](#)
7. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Elaboration of proposed “Provisional MRL” for spectinomycin. A. The safety file. (非公表) [\[Upjohn 資料\]](#)
8. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Dog Blood Levels of Spectinomycin Following Oral Administration. Technical Report No.771-9610-80-001 (非公表) [\[Stern et al., 1984a\]](#)
9. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Disposition of ³H- Spectinomycin in Bovine from a Single Intramuscular Dose-A Pilot Study. Technical Report No.803-7926-93-001 (非公表) [\[Roof et al., 1993\]](#)
10. Ziv G and Sulman FG: Serum and milk concentrations of spectinomycin and tylosin. Am J Vet Res 1973; 34 (3): 329-333 [\[AJVR 1973\]](#)
11. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/11. 1994 [\[JECFA 41/11\]](#)
12. Radi AM: Pharmacokinetics and bioavailability of spectinomycin in sheep. Suez Canal Vet Med J 2012; 17(2): 161-169 [\[SCVMJ_2012\]](#)
13. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Roof RD and Jaglan PS (1993): Amounts of Tritated Water Found in Pigs and Rats from Oral and Intramuscular Treatment and Bovine from Intramuscular Treatment with ³H- Spectinomycin. Interoffice Memo from the Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan. [\[Roof & Jaglan, 1993\]](#)
14. 梅沢 巖、小川弘子、小宮山寛機、川久保安朗、守野豊彦、西山保一: Spectinomycin dihydrochloride pentahydrate の急性毒性および亜急性毒性に関する研究 Jpn J Antibiot 1976a; 29 (1): 43-54 [\[JJA 1976 論文 2\]](#)
15. Novak E, Paxton LM, Bye A, Patel R, Zurenko GE and Francom SF: Human safety and pharmacokinetics of a single intramuscular dose of a novel spectinomycin analog, trospectinomycin (U-63,366F). Antimicrob Agents Chemother 1990; 34 (10): 2342-2347 [\[AAC 1990\]](#)
16. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Evaluation of U-18904E in the *in vitro* chromosome aberration assay using Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.

- 1 Technical Report No.7228-91-007 (非公表) [Aaron, 1991a]
- 2 17. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Evaluation of U-18409E in the
- 3 Micronucleus Test in Polychromatic Erythrocytes of the Bone Marrow of CD-1
- 4 Mice. Technical Report No. 7228-91-010 (非公表) [Aaron, 1991b]
- 5 18. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): The Micronucleus Test with Trobicin(U-
- 6 18409AE). Technical Report No.0013-81-7263-005 (非公表) [Trzos et al., 1981]
- 7 19. 梅沢 巖、小川弘子、小宮山寛機、川久保安朗、守野豊彦、西山保一: Spectinomycin
- 8 dihydrochloride pentahydrate の慢性毒性に関する研究 Jpn J Anitibiot 1976b; 29
- 9 (1): 55-60 [JJA 1976 論文 3]
- 10 20. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): U-18409AE(Trobicin): A 3 month
- 11 Intramusclar Toxicology Study of Dogs. Technical Report No. 5401-69-7263-018 (非
- 12 公表) [Ray & Ceru, 1969b]
- 13 21. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): A three-generation reproduction study
- 14 in rat-A-25683-Final Report. Hazleton Laboratories Report of Project 375-129 (非
- 15 公表) [Reno et al., 1976]
- 16 22. 勝矢珉雄、斉藤千春、平野公子: Trobicin (Spectinomycin dihydrochloride
- 17 pentahydrate)のマウス胎仔および生後発育に及ぼす影響 基礎と臨床 1974; 8
- 18 (10): 14-23 [基礎と臨床 1974 論文 1]
- 19 23. 勝矢珉雄、斉藤千春、平野公子: Trobicin (Spectinomycin dihydrochloride
- 20 pentahydrate)のラット胎仔および生後発育に及ぼす影響 基礎と臨床 1974; 8
- 21 (10): 24-33 [基礎と臨床 1974 論文 2]
- 22 24 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Trobicin: Effect of Pregnancy of the New
- 23 Zealand White Rabbit. Technical Report No. 7263-73-7263-007 (非公表) [Feenstra,
- 24 1973b]
- 25 25. 秋吉正豊、矢野三郎、池田 剛: Spectinomycin の聴器毒性 Jpn J Anitibiot 1976; 29
- 26 (9): 771-782. [JJA 1976 論文 4]
- 27 26. 荒谷春恵、山中康光、大西黎子、大成功、山崎義之、蔵田元二: Spectinomycin に関
- 28 する薬理学的研究 J Anitibiot Ser. B 1966; 15 (5): 350-353 [JASerB 1966]
- 29 27. 玉木久子、木下ゆか子、田辺恭子、与儀英明、井上豪円、君島健次郎: Spectinomycin
- 30 の一般薬理作用、特に中枢作用について Jpn J Anitibiot 1976; 29 (9): 30-35. [JJA
- 31 1976 論文 5]
- 32 28. 食品全委員会: 平成 25 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
- 33 影響についての調査 [H25 年度調査事業]
- 34 29. 食品全委員会: 平成 26 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
- 35 影響についての調査 [H26 年度調査事業]
- 36 30. Washington JA and Pauline KWY: In vitro antibacterial activity of spectinomycin.
- 37 Antimicrob Agents Chemother 1972; 2 (6): 427-430 [AAC_1972]
- 38 31. Zurenko GE, Yagi BH, Vavra JJ and Wentworth BB: Invitro antibacterial activity
- 39 of trospectomycin (U-63366F), a novel spectinomycin analog. Antimicrob Agents
- 40 Chemother 1988; 32 (2): 216-223 [AAC_1988]

- 1 32. JECFA: Spectinomycin: Evaluation of certain veterinary drug residues in food.
2 The forty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
3 Additives (JECFA). WHO Technical Report Series 1995; 851: 22~25 [TRS 851]
4 ~~33. JECFA: Spectinomycin: Evaluation of certain veterinary drug residues in food.~~
5 ~~The fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives~~
6 ~~(JECFA). WHO Technical Report Series 1999; 888: 43~50 [TRS 888]~~
7 34. EMEA: Spectinomycin: Committee for veterinary medicinal products summary
8 report (1) 1996; pp. 3 [CVMP report 1]
9 35. EMEA: Spectinomycin (cattle, pigs and poultry): Committee for veterinary
10 medicinal products summary report (3) 2000; pp. 8 [CVMP report 3]
11 35. ファイザー株式会社：トロビシン 筋注用 2 g. 医薬品インタビューフォーム 2010 年
12 10 月改訂（改訂第 3 版）；1-37 [IF]
13