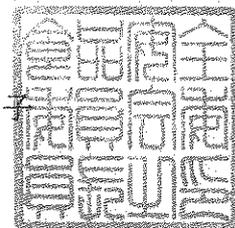


府食第350号
平成22年4月28日

農林水産大臣
赤松 広隆 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年8月5日付け17消安第4663号をもって貴省から当委員会に意見を求められたホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミシンS（静注用））の再審査に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミシンS（静注用））が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

ただし、本製剤は薬剤耐性菌を介した影響についても考慮する必要があり、これについては検討中である。

動物用医薬品評価書

ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミシン S（静注用））の再審査に係る食品健康影響評価について

2010年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	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
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 再審査における安全性に係る知見の概要	4
1. ヒトに対する安全性	4
2. 安全性に関する研究報告	5
3. 承認後の副作用報告	5
III. 再審査に係る食品健康影響評価	5
・別紙1：検査値等略称	6
・参照	7
〈別添〉 動物用医薬品評価書 ホスホマイシン	

〈審議の経緯〉

2005年	8月	5日	農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請 (17 消安第 4663 号)、関係書類の接受
2005年	8月	25日	第 108 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2005年	8月	29日	第 32 回動物用医薬品専門調査会
2005年	9月	13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 (0913010 号)、関係書類の接受
2005年	9月	15日	第 111 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2006年	7月	18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 (厚生労働省発食安第 0718024 号)、関係書類の接受
2006年	7月	20日	第 153 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2008年	7月	16日	第 96 回動物用医薬品専門調査会
2009年	1月	16日	第 105 回動物用医薬品専門調査会
2009年	11月	20日	第 33 回肥料・飼料等専門調査会
2010年	3月	18日	第 324 回食品安全委員会 (報告)
2010年	3月	18日	から 4 月 16 日 国民からのご意見・情報の募集
2010年	4月	27日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2010年	4月	28日	第 330 回食品安全委員会 (同日付けで農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭 (委員長)	寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄
見上 彪	本間 清一	本間 清一

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
大野 泰雄 林 眞
菅野 純 藤田 正一
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
津田 洋幸

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 修治
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑
鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2009年10月1日から)

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

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤はホスホマイシンナトリウムである。本製剤には 4 つの規格があり、1 バイアル中にホスホマイシンとして 500 mg(力価)、1 g(力価)、2 g(力価)、4 g(力価)が含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

有効菌種はパスツレラ ムルトシダ、マンヘミア ヘモリチカで、適応症は牛のパスツレラ性肺炎である。

3. 用法・用量 (参照 1)

用時、日本薬局方注射用水またはブドウ糖注射液で本製剤を溶解し、通常、1 日 1 回、体重 1 kg 当たりホスホマイシンとして 10~20 mg(力価)を静脈内に注射する。

本製剤使用後、牛について 5 日間、牛乳について 48 時間は食用に供する目的で出荷等を行わないこととされている。

4. 添加剤等 (参照 1)

添加剤は、緩衝剤として本製剤 1 バイアル中に無水クエン酸が各規格でそれぞれ 20、40、80、160 mg 含まれている。

5. 開発の経緯及び使用状況 (参照 1~3)

ホスホマイシンは 1967 年スペインの土壌から分離された *Streptomyces fradiae* の培養により産生される抗生物質である。本物質は極めて簡単な化学構造であるため、現在は合成法によって製造されておりそのカルシウム塩は経口投与剤として、ナトリウム塩は注射剤として用いられている。(参照 1、2)

肺炎の一般的な原因としては、ウイルス、マイコプラズマに起因するもの及びパスツレラ、ヘモフィルスなどの細菌に起因するものが多いが、ホスホマイシンナトリウムの静脈内投与が呼吸器感染症に有効であるとのヒトの医薬品での知見をもとに牛のパスツレラ性肺炎を対象に動物用医薬品として開発された。(参照 2、3)

日本では、動物用ホスミシン S (静注用) として 1995 年 12 月に承認を受けた後、所定 (6 年間¹) の期間が経過したため、再審査申請 (2002 年 3 月) が行われたものである。(参照 1)

II. 再審査における安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 2~6)

本製剤は上記のとおり牛の注射剤として使用されている。本製剤の主剤であるホスホマイシンは日本では動物用医薬品としてナトリウム塩が他社の牛用注射剤としても使

¹ ホスホマイシンを有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査期間は 6 年とされた。

用されているほか、カルシウム塩が牛の経口投与（飲水添加及び飼料添加）剤及び水産用飼料添加剤として使用されている（参照 2、3）。外国においては動物用医薬品（注射剤）として販売されていない（参照 4）。ヒト用医薬品としては 1973 年にスペイン、イタリアで発売されて以降南米 EU 諸国でも使用され、日本でも注射剤や点耳薬として使用されている（参照 2）。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準²が設定されている（参照 5）が、ADI は設定されていない。

本製剤の緩衝剤として使用されている無水クエン酸は一般の食品中にも含まれる成分である。クエン酸は食品添加物として指定されており、JECFA ではクエン酸ならびにそのカルシウム、カリウム、ナトリウム及びアンモニウム塩の Group ADI として ADI を制限しない物質と評価している（参照 6、7）。以上のことから、物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると食品を通じてヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 安全性に関する研究報告（参照 8）

調査期間中の JICST（現：独立行政法人科学技術振興機構）を含むデータベース検索の結果、本製剤の安全性及び残留性に関する研究報告はなく、副作用等の報告も認められなかった。

3. 承認後の副作用報告（参照 8）

牛に対する安全性について、調査期間中に 10 施設 619 頭の調査が実施され、過敏症反応等本製剤の投与に起因すると考えられる副作用は 1 例も報告されなかった。

III. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のように、提出された資料の範囲において、再審査期間中これまで把握されていなかった新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められないと考えられる。本製剤の主剤であるホスホマイシンは牛の注射剤及び経口投与剤、水産用飼料添加剤として使用されており、ヒト用医薬品としても使用されている。ホスホマイシンは現在のところ、日本をはじめ JECFA、EMA、FDA においても ADI 及び MRL が設定されていない。今般、ホスホマイシンの ADI の設定について別添のとおり評価を実施した結果、本製剤の主剤であるホスホマイシンの ADI は 0.019 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられる。また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

ただし、本製剤の評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては検討中である。

² 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。

〈別紙 1：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	最大残留基準値

〈参照〉

- 1 明治製菓株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 動物用ホスミシン S (静注用) (未公表)
- 2 明治製菓株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 動物用ホスミシン S (静注用) : 5. 参考資料 (未公表)
- 3 明治製菓株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 動物用ホスミシン S (静注用) : 別添資料 1. 使用成績等の調査概要 (未公表)
- 4 明治製菓株式会社. 動物用ホスミシン S (静注用) 動物用医薬品再審査申請書 : 別添資料 4. 外国等における承認状況等に関する資料 (未公表)
- 5 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件 (平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 6 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室. “クエン酸”, 食品添加物 ADI 関連情報データベース. http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/food_add/index.html
- 7 JECFA. “CITRIC ACID AND ITS CALCIUM, POTASSIUM AND SODIUM SALTS”, TOXICOLOGICAL EVALUATION OF SOME FOOD ADDITIVES INCLUDING ANTICAKING AGENTS, ANTIMICROBIALS, ANTIOXIDANTS, EMULSIFIERS AND THICKENING AGENTS. 1974, WHO Food Additives Series No.5, nos 280 on INCHEM
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je24.htm>
- 8 明治製菓株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 動物用ホスミシン S (静注用) : 別添資料 3. 効能または効果及び安全性についての調査資料 (未公表)

動物用医薬品評価書

ホスホマイシン

2010年4月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）試験	7
(1) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca）（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca）（ラット、ウサギ及びイヌ）	8
(3) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca）（イヌ）	9
(4) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca）（牛）	10
(5) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca）（牛・消化管）	11
(6) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca）（ブリ①）	12
(7) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca）（ブリ②）	13
2. 残留試験	14
(1) 残留試験（ホスホマイシン Ca）（牛）	14
(2) 残留試験（ホスホマイシン Na）（牛・乳汁）	15
(3) 残留試験（ホスホマイシン Ca）（ブリ①）	16
(4) 残留試験（ホスホマイシン Ca）（ブリ②）	17
3. 急性毒性試験	17
(1) 急性毒性試験（ホスホマイシン Ca）（マウス及びラット）	17
(2) 急性毒性試験（ホスホマイシン Na）（マウス及びラット）	18
4. 亜急性毒性試験	19
(1) 35 日間亜急性毒性試験（ラット）	19
(2) 182 日間亜急性毒性試験（ラット）	20
(3) 35 日間亜急性毒性試験（ウサギ）	22
(4) 182 日間亜急性毒性試験（イヌ）	22

(参考) 35 日間亜急性毒性試験(マウス).....	23
5. 慢性毒性/発がん性試験.....	23
6. 生殖発生毒性試験.....	24
(1) 器官形成期投与試験(ラット).....	24
(2) 器官形成期投与試験(ウサギ).....	24
(参考1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(第1節)(ラット・腹腔内投与).....	24
(参考2) 胎児器官形成期投与試験(第2節)(ラット・腹腔内投与).....	25
(参考3) 周産期及び授乳期投与試験(第3節)(ラット・腹腔内投与).....	26
(参考4) 器官形成期投与試験(ウサギ・静脈内投与).....	26
7. 遺伝毒性試験.....	26
8. 微生物学的影響に関する試験.....	28
(1) 臨床分離菌株に対する最小発育阻止濃度(MIC)(牛由来).....	28
(2) 臨床分離菌株に対する最小発育阻止濃度(MIC)(ヒト由来).....	28
9. 一般薬理試験.....	29
(1) 中枢神経系に及ぼす影響.....	29
(2) 末梢神経に及ぼす影響.....	30
(3) 循環器系・呼吸器系に及ぼす影響.....	30
(4) 腎機能に及ぼす影響.....	31
(5) 平滑筋に及ぼす影響.....	31
(6) 消化管輸送能に対する影響.....	31
(7) ガラス玉排泄能に対する影響.....	32
(8) 胃液分泌に対する影響.....	32
(9) 胃粘膜に対する影響.....	32
(10) 抗原性に関する検討.....	32
III. 食品健康影響評価.....	32
1. 毒性学的影響について.....	32
(1) 亜急性毒性試験.....	32
(2) 生殖発生毒性試験.....	32
(3) 遺伝毒性/発がん性試験.....	33
(4) 毒性学的 ADI について.....	33
2. 微生物学的影響について.....	33
3. ADI の設定について.....	34
4. 食品健康影響評価について.....	34
・別紙1：検査値等の略称.....	35
・参照.....	36

〈審議の経緯〉

2005年	9月	13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（厚生労働省発食安第0913010号）、関係書類の接受
2005年	9月	15日	第111回食品安全委員会（要請事項説明）
2005年	11月	29日	暫定基準告示（参照1）
2006年	7月	18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（厚生労働省発食安第0718024号）、関係書類の接受
2006年	7月	20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年	7月	16日	第96回動物用医薬品専門調査会
2009年	1月	16日	第105回動物用医薬品専門調査会
2009年	11月	20日	第33回肥料・飼料等専門調査会
2010年	3月	18日	第324回食品安全委員会（報告）
2010年	3月	18日	から4月16日 国民からの御意見・情報の募集
2010年	4月	27日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2010年	4月	28日	第330回食品安全委員会 （同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄
見上 彪	本間 清一	本間 清一

(2009年7月1日から)

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
大野 泰雄 林 眞
菅野 純 藤田 正一
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
津田 洋幸

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 修治
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑
鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2009年10月1日から)

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

要 約

抗菌剤である「ホスホマイシン (CAS No. 23155-02-4)」について、動物用医薬品再審査申請時の添付資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ホスホマイシンは、ホスホマイシン系抗菌性物質で、日本においては、動物用医薬品として牛の大腸菌性下痢、サルモネラ症及びスズキ目魚類の類結節症の治療に、ホスホマイシンカルシウム (以下「ホスホマイシン Ca」という。) が飼料又は飲水添加剤として、ホスホマイシンナトリウム (以下「ホスホマイシン Na」という。) が注射剤として使用されている。

評価に供した試験成績は、薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca : ラット、ウサギ、イヌ、牛及びブリ)、残留試験 (ホスホマイシン Ca : 牛及びブリ、ホスホマイシン Na : 牛)、急性毒性試験 (ホスホマイシン Ca 及びホスホマイシン Na : マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (ラット、ウサギ及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等である。

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、ホスホマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

各種毒性試験で得られた NOAEL 及び LOAEL の最小値は、ラットを用いた 35 日間亜急性毒性試験の LOAEL 175 mg(力価)/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI については、LOAEL 175 mg(力価)/kg 体重/日に、安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10、35 日間亜急性毒性試験(ラット)の結果が LOAEL であることから NOAEL への変換すること、週 7 日でなく週 6 日での投与であったこと並びに慢性毒性及び発がん性試験を欠くことによる追加の 10) を適用することが適切と考えられ、0.175 mg(力価)/kg 体重/日と設定された。

一方、微生物学的 ADI は、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式に基づいて 0.019 mg/kg 体重/日と設定された。この微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI よりも小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。

以上より、ホスホマイシンの食品健康影響評価について、ADI として 0.019 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ホスホマイシン

英名：Fosfomicin

3. 化学名

CAS (No.23155-02-4)

英名：(2R-cis)-(3-Methyloxiranyl)phosphonic acid

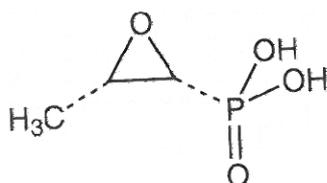
4. 分子式

ホスホマイシン： $C_3H_7O_4P$

5. 分子量

ホスホマイシン：138.06

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

ホスホマイシンは、*Streptomyces fradiae*、*S. viridochromogenes* 及び *S. wedmorensis* の培養により産生又は合成により製造される抗菌性物質で、広い抗菌スペクトルと殺菌的作用を有し、他の抗菌性物質と交差耐性が認められていない。ホスホマイシンは、エポキシプロピル基にリン酸が C-P 結合した構造を持つことが確認されているが、遊離の状態では不安定なため、実際は pH に依存して、ナトリウム塩又はカルシウム塩等として存在する。(参照 1、2)

ホスホマイシンカルシウム (以下「ホスホマイシン Ca」という。) は経口投与剤として、ホスホマイシンナトリウム (以下「ホスホマイシン Na」という。) は注射剤として使用される。日本では動物用医薬品としてホスホマイシン Ca は牛の飼料又は飲水添加剤 (適応症：大腸菌性下痢、サルモネラ症) 及び水産用飼料添加剤 (適応症：類結節症) として、ホスホマイシン Na は牛の注射剤 (適応症：パスツレラ性肺炎) として使用されている。またヒト用医薬品としても、それぞれ経口投与剤、注射剤又は点耳薬として使用されている。(参照 3~11)

なお、使用禁止期間は、牛の飼料添加剤及び飲水添加剤では食用に供するためにと殺

する前 7 日間、牛の注射剤では食用に供するためにと殺する前 5 日間又は搾乳する前 48 時間、水産用飼料添加剤ではスズキ目魚類において食用に供するために水揚げする前 15 日間とされている。(参照 2、4~6)

また、ホスホマイシンはポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

1. 薬物動態 (吸収・分布・代謝・排泄) 試験

(1) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca) (ラット) (参照 12)

ラット (Donryu 系、雄、6~9 週齢、2~4 匹/群) に非標識ホスホマイシン Ca 又は ³H 標識ホスホマイシン Ca を懸濁液 (溶媒: 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC) 水溶液) として単回経口投与 (ホスホマイシンとして 40 mg/kg 体重) した。経時的に血液、尿、皮膚試料及び各組織を採取し、バイオアッセイ及び放射能測定により各試料中濃度を定量し、吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。また、反転腸管法により *in vitro* における消化管吸収についても検討した。

ホスホマイシンの血清中濃度は投与 1~2 時間後に C_{max} (約 13 µg/mL) に達した。尿中排泄率は、投与後約 4 時間において 50%、投与後 24 時間において 70%であった。

これらの結果から、ホスホマイシンの経口投与における生物学的利用率は、投与後約 24 時間で 70%と考えられた。皮膚中濃度は投与 1 時間後から投与 5 時間後までの間に急激な減少が観察された。

ホスホマイシン投与後の経時的な組織及び尿中の平均放射活性分布の推移を表 1 に示した。

ホスホマイシンは投与後速やかに吸収され、体内に広範に分布し、血清中濃度の低下に伴い各組織中濃度も低下して速やかに尿中に排泄された。

表 1 ホスホマイシン Ca の単回経口投与後の組織及び尿中の平均放射活性分布・L 値* (ラット) n=3 (7 日後のみ n=2)

組 織	投与後時間			
	1 時間	3 時間	24 時間	7 日
血 清	0.3360	0.2545	0.0080	0.0002
肝 臓	0.1386	0.1212	0.0293	0.0004
腎 臓	1.0550	0.9149	0.0529	0.0015
盲 腸	0.0714	0.0858	1.4314	0.0005
大 腸	0.0975	0.0807	0.0323	0.0004
骨	0.2456	0.2622	0.0866	0.0200
尿	16.2356	11.7685	7.6839	

* : 組織 1 g 又は 1 mL 中の放射活性量をラット体重 1 g 当たりの投与放射活性量で割った値で、投与物の局在性を示すパラメータである。

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

in vitro の吸収実験の結果、胃及び結腸部でのホスホマイシン吸収性は低く、小腸及び盲腸部での吸収性が高いことが示された。また、小腸の各部（十二指腸、空腸及び回腸部）におけるホスホマイシン吸収性には有意差は認められず、経口投与されたホスホマイシンは主として小腸において吸収されると推定された。

また、³H 標識ホスホマイシン Ca の経口投与 3 及び 24 時間後の胃内容物、糞及び尿中ホスホマイシン量はバイオアッセイと放射能測定とでよく一致した。また、投与後 3 時間の尿を TLC で調べた結果、原体と Rf 値が異なる代謝物が検出されなかったことから、ホスホマイシンは体内で代謝されずにそのまま尿中に排泄されるものと考えられた。

(2) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca) (ラット、ウサギ及びイヌ) (参照 13)

ラット (Wistar 系、雄、5 匹/群)、ウサギ (系統不明、雌雄、4 又は 5 匹/群) 及びイヌ (雑種、雌、8 匹/群) に約 17 時間の絶食後、ホスホマイシン Ca を単回経口投与 (ラット: 20、40 mg(力価)/kg 体重、ウサギ及びイヌ: 20 mg(力価)/kg 体重) した。被験物質は、ラットには懸濁液 (溶媒: 0.5% CMC 水溶液) として、ウサギ及びイヌには水溶液又は懸濁液として投与した。経時的に血液、尿及び糞を採取し、バイオアッセイ (円筒平板法) で各試料中濃度を定量することにより吸収、分布及び排泄について検討した。

ラットにホスホマイシン Ca を単回経口投与 (20 及び 40 mg(力価)/kg 体重) し、投与後 72 時間の尿及び糞中の排泄率を表 2 に示した。

投与後 24 時間の尿中排泄率は 20 mg(力価)/kg 体重投与群の方が 40 mg(力価)/kg 体重投与群より有意に高かったが、その後の排泄率は後者の方が高くなり、投与後 72 時間の累積値はそれぞれ 77.2 及び 64.2 % とその差は小さくなった。また、投与後 72 時間の糞中排泄率は有意に 40 mg(力価)/kg 体重投与群の方が高くなり、両者の排泄率の合計はそれぞれ 77.9 及び 80.0 % となり投与量の多少による差は認められなかった。

表 2 ホスホマイシン Ca の単回経口投与後の平均尿及び糞中排泄率 (ラット) n=5

用量 (mg(力価)/ kg 体重)	尿中排泄率 (%)			累積排泄率 (%)		合計 (%)
	0~24 h	24~48 h	48~72 h	尿	糞	
				0~72 h	0~72 h	
20	62.6±4.56	8.6±1.33	1.0±0.42	77.2±4.12	5.7±1.67	77.9±2.67
40	46.8*±3.52	14.0±4.32	3.4±0.94	64.2±2.95	15.8**±2.39	80.0±4.02

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

ウサギ及びイヌにホスホマイシン Ca (懸濁液又は水溶液) を単回経口投与 (20 mg(力価)/kg 体重) した後の血清 C_{max} 並びに投与後 10 時間の尿及び糞中の排泄率を表 3 に示した。

ウサギ及びイヌを用いた試験では、血清 C_{max} 及び尿中排泄率は懸濁液による投与より水溶液による投与の方が高値を示し、吸収性がよいと考えられた。

表 3 ホスホマイシン Ca の単回経口投与後の平均血清 C_{max} 並びに投与後 10 時間の尿及び糞中排泄率（ウサギ及びイヌ）

動物種	T _{max} (h)		C _{max} (μg(力価)/mL)		尿中排泄率 (%)	
	懸濁液	水溶液	懸濁液	水溶液	懸濁液	水溶液
ウサギ	2	2	10.3	13.3	35.5	47.1
イヌ	2	2	16.2*	17.9*	52.2	65.3

ウサギ：懸濁液投与・n=4、水溶液投与・n=5

イヌ：懸濁液投与・n=8、水溶液投与・n=8

*：実測最高値

また、ラット、ウサギ及びイヌの尿中排泄率から、消化管吸収性はラット>イヌ>ウサギとなり、多少動物種により異なるが比較的良好であると考えられた。

(3) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca）（イヌ）（参照 14）

イヌ（ビーグル種及び雑種、雌）に約 17 時間の絶食後、ホスホマイシン Ca 製剤（ドライシロップ剤若しくはカプセル剤）又は原末を単回経口投与（製剤と原末の約 10 日間隔の交叉試験）した。経時的に血液、尿、糞及び各組織を採取し、バイオアッセイ（円筒平板法）で各試料中濃度を定量した。

ホスホマイシン Ca の原末及びドライシロップ剤を経口投与（20 mg(力価)/kg 体重）した場合の平均血清 C_{max}（実測値）はそれぞれ 19.4 及び 18.0 μg/mL で、実際の C_{max} は投与 1~2 時間後に発現したと考えられた。

経時的な尿及び糞中の排泄率を表 4 に示した。

表 4 原末及びドライシロップ剤投与後の尿及び糞中排泄率（イヌ） n=6

剤型	糞中排泄率 (%)			投与 0~72 時間の累積排泄率 (%)			総計 (%)
	0~24 h	24~48 h	48~72 h	尿	ケージ*	糞	
原末	5.8±2.12	0	0	66.7±2.82	0.01±0.01	5.8±2.12	72.6±3.20
ドライシロップ	5.9±2.68	0	0	67.1±1.54	0.01±0.01	5.9±2.68	73.0±2.49

*：代謝ケージからの回収率

ホスホマイシン Ca の原末及びカプセル剤（250 又は 500 mg/カプセル）を経口投与（500 mg(力価)/イヌ）した場合の平均血清 C_{max}（実測値）は、原末：30.2 μg/mL、250 mg カプセル：29.5 μg/mL、500 mg カプセル：33.2 μg/mL であった。経時的な尿及び糞中の排泄率を表 5 に示した。

20 mg(力価)/kg 体重投与の場合と異なり、投与 24~48 時間の尿中にも活性が認められた。

表 5 原末及びカプセル剤投与後の尿及び糞中排泄率 (イヌ) n=6

剤型	糞中排泄率 (%)			投与 0~72 時間の累積排泄率(%)			総計 (%)
	0~24 h	24~48 h	48~72 h	尿	ケージ*	糞	
原末	15.7±4.13	1.3±0.81	0	42.1±2.65	0.2±0.06	17.0±4.09	59.3±3.23
カプセル (250 mg 含有)	9.5±2.54	0.5±0.27	0	49.9±4.63	0.2±0.07	10.1±2.43	60.2±4.08
カプセル (500 mg 含有)	13.0±3.71	0.4±0.28	0	48.6±2.54	0.1±0.04	13.4±3.77	62.0±3.98

* : 代謝ケージからの回収率

(4) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca) (牛) (参照 15)

牛 (ホルスタイン種、雄、6頭/第1群・8頭/第2群) にホスホマイシン Ca を単回強制経口投与 (第1群 : 60 mg(力価)/kg 体重、第2群 : 120 mg(力価)/kg 体重) し、経時的に血清及び主要組織中濃度をバイオアッセイにより検討した (2頭/群、定量限界 : 血清、組織ともに 0.5 µg/mL 又は g)。

血清中ホスホマイシン濃度の経時的な推移及び各パラメータを表 6 及び 7 に示した。

60 mg(力価)/kg 体重投与群では、投与 4 時間後に C_{max} (8.0 及び 5.3 µg/mL) が認められ、投与 16 及び 22 時間後には定量限界未満となった。120 mg(力価)/kg 体重投与群では、比較的高い C_{max} (12.7 及び 14.1 µg/mL) が投与 6 及び 2 時間後に見られ、投与 48 時間後に定量限界未満となった。

表 6 ホスホマイシン Ca の単回強制経口投与後の血清中ホスホマイシン濃度推移 (牛) (µg/mL)

投与量 (mg(力価) /kg 体重)	牛 No	投与後時間 (h)													
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	48	
60	1	7.2	8.0	4.2	2.3	1.4	0.8	0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5		
	3	2.1	5.3	3.9	5.1	3.9	2.8	1.6	1.2	0.8	0.6	<0.5	<0.5		
120	2	7.3	11.7	12.7	11.3	11.2	8.2	5.9	4.5	4.2	3.7	3.3	2.3	<0.5	
	4	14.1	11.0	8.3	8.8	5.0	3.9	2.0	1.8	1.4	1.3	1.2	0.6	<0.5	

定量限界 : 0.5 µg/mL

表 7 ホスホマイシン Ca の単回強制経口投与後の血清中の薬物動態パラメータ (牛)

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	牛 No	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC (µg/mL) · h
60	1	4	8.0	2.03	48.2
	3	4	5.3	2.79	54.0
120	2	6	12.7	5.68	175.4
	4	2	14.1	2.91	121.7

主要組織中ホスホマイシン濃度の経時的な推移を表 8 に示した。

いずれの投与例でも試験期間中筋肉及び脂肪において定量限界未満であった。組織中濃度は、投与 10 時間後の腎臓で最も高く、60 及び 120 mg(力価)/kg 体重投与群でそれぞれ 10.2、16.1 µg/g 及び 30.0、34.1 µg/g が認められ、それぞれ投与 48 及び 72 時間後に全例が定量限界未満となった。

表 8 ホスホマイシン Ca の単回強制経口投与後の組織中ホスホマイシン濃度推移 (牛)
(µg/ g 又は mL) n=2

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	組 織	投与後時間 (h)			
		10	24	48	72
60	筋 肉	<0.5	<0.5	<0.5	
	脂 肪	<0.5	<0.5	<0.5	
	肝 臓	0.5、0.5	<0.5	<0.5	
	肺	0.8、0.6	<0.5	<0.5	
	腎 臓	16.1、10.2	1.2、<0.5	<0.5	
	血 清	3.3、0.7	<0.5	<0.5	
120	筋 肉	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
	脂 肪	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
	肝 臓	0.9、0.5	<0.5	<0.5	<0.5
	肺	1.4、1.6	<0.5	<0.5	<0.5
	腎 臓	34.1、30.0	9.9、12.4	1.5、2.0	<0.5
	血 清	5.1、2.7	2.3、0.7	<0.5	<0.5

定量限界：0.5 µg/ g 又は mL

※ 2 例とも定量限界未満の場合は<0.5 とした。

(5) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca) (牛・消化管) (参照 16)

牛 (ホルスタイン種、雌雄、2 頭/群) にホスホマイシン Ca を単回経口投与 (ホスホマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重) し、経時的 (投与 4、8、16 及び 24 時間後) に第一胃から直腸までの一定部位の内容物中濃度をバイオアッセイ (円筒平板法) により検討した (定量限界：0.5 µg/g)。

ホスホマイシン Ca 投与後の各部位内容物中ホスホマイシン濃度の経時的な推移を表 9 に示した。

第一胃から小腸 (回腸中央部) までの上位消化管では、いずれも投与 4 時間後に 100 µg/g 前後の濃度となり、以後緩やかに減少した。盲腸から直腸までの下位消化管では、投与 8 時間後に 200 µg/g 前後の濃度を示した後減少した。また、投与 24 時間後には各部位とも数 µg/g 又はそれ以下の濃度となった。

表 9 ホスホマイシン Ca の経口投与後の消化管内容物中ホスホマイシン濃度推移 (牛)
($\mu\text{g/g}$) n=2

部 位	投与後時間 (h)			
	4	8	16	24
第一胃	169.0	19.3	0.9	1.3
	107.6	5.6	8.0	1.3
第二胃	8.3	22.6	1.2	1.6
	138.5	8.0	4.3	3.0
第三胃	186.1	48.0	3.2	<0.5
	138.3	10.2	20.6	1.6
第四胃	89.6	10.5	<0.5	2.5
	95.0	<0.5	15.0	1.5
小 腸	153.0	13.1	<0.5	0.7
	73.6	6.2	16.6	<0.5
盲 腸	12.8	207.3	37.6	0.8
	29.0	201.6	56.6	0.9
結 腸	3.8	198.0	35.8	<0.5
	20.9	196.8	24.0	2.3
直 腸	<0.5	229.2	30.7	1.9
	<0.5	724.0	50.4	0.8

定量限界 : 0.5 $\mu\text{g/g}$

(6) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca) (ブリ①) (参照 17)

ブリ (当歳魚、7尾/群) にホスホマイシン Ca を単回強制経口投与 (20 及び 40 mg(力価)/kg 体重、水性懸濁液) し、経時的 (投与前、投与 2、4、6、8、10、12、24、48 及び 72 時間後) に血清及び各主要組織中ホスホマイシン濃度をバイオアッセイにより検討した (検出限界 : 血清 0.02 μg (力価)/mL、筋肉及び肝臓 0.025 μg (力価)/g、腎臓 0.04 μg (力価)/g、定量限界 : 血清 0.1 μg (力価)/mL、筋肉、肝臓及び腎臓 0.2 μg (力価)/g)。

経時的な血清及び組織中平均ホスホマイシン濃度並びに薬物動態パラメータを表 10 及び 11 に示した。血清及び各組織における平均ホスホマイシン濃度推移は両投与群とも同様に次のような傾向を示した。

血清中濃度は投与 2 時間後より増加し、投与 4 時間後以降は減少し、投与 8 時間後以降再度増加し、投与 10 又は 12 時間後にピークに達した後に漸減した。腎臓中濃度は、投与 2 時間後に最大値を示した以降は血清中濃度よりやや低い値で同様の推移を示した。筋肉中濃度は、どの時点でも定量限界未満を示す個体が多く、個体により投与 10 又は 12 時間後に検出された (20 mg(力価)/kg 体重投与群 : 2/7 例、40 mg(力価)/kg 体重投与群 : 6/7 例)。肝臓中濃度は、投与 2 時間後に最大値を示した以降は定量限界未満を示す個体が多く、40 mg(力価)/kg 体重投与群のみに投与 10 又は 12 時間後に検出される個体が観察された (3/7 例)。

血清中薬物動態パラメータについては、20 及び 40 mg(力価)/kg 体重投与群の血清中

C_{max} (1.95 及び 4.75 μg (力価)/ mL) がそれぞれ投与 12 及び 4 時間後に観察された。両投与群とも血清中濃度推移は二峰性を示しており、40 mg(力価)/kg 体重投与群では投与 10 時間後に投与 4 時間後の C_{max} と近似した値を示した。

表 10 ホスホマイシン Ca の単回強制経口投与後の血清及び組織中平均ホスホマイシン薬物動態パラメータ (ブリ) (μg (力価)/mL 又は g)

投与量 (mg(力価) /kg 体重)	組織	投与後時間 (h)								
		2	4	6	8	10	12	24	48	72
20	血清	0.57	1.36	1.17	1.00	1.93	1.95	1.65	0.55	0.28*1
	筋肉	<0.2*4	<0.2	<0.2	<0.2	—*2	<0.2	—*2	<0.2	<0.2
	肝臓	2.29*3	—*2	—*2	<0.2	<0.2	<0.2	—*2	<0.2	<0.2
	腎臓	4.71	1.01	0.84	0.45	1.18	1.48	1.01	0.21	<0.2
40	血清	1.63	4.75	3.78	2.73	4.72	4.63	2.06	1.43	0.91*1
	筋肉	—*2	—*2	—*2	—*2	0.32*3	0.30*3	—*2	<0.2*4	<0.2
	肝臓	1.48*3	0.63*3	<0.2	—*2	—*2	—*2	—*2	<0.2	<0.2
	腎臓	10.15	3.94	2.17	1.92	3.18	3.78	1.66	0.55	<0.2

定量限界：血清 0.1 μg (力価)/mL、筋肉、肝臓及び腎臓 0.2 μg (力価)/g

*1：定量限界未満の値を 0.1 μg (力価)/mL として算出

*2：定量限界未満の値が 3 例以上の場合、平均値を算出せず。

*3：定量限界未満の値を 0.2 μg (力価)/g として算出

*4：<0.2 は全例が定量限界未満を示す。

表 11 ホスホマイシン Ca の単回強制経口投与後の血清中ホスホマイシン薬物動態パラメータ (ブリ)

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	T_{max} (h)	C_{max} (μg (力価)/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (μg (力価)/mL · h)		
				0~8h	8~72h	0~72h
20	12	1.95	20.2	7.2	64.8	72.0
40	4	4.75	28.3	23.1	126.9	150.0

(7) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca) (ブリ②) (参照 18)

ブリ (当歳魚、7 尾/群) にホスホマイシン Ca を混餌投与 (40 mg(力価)/kg 体重、自由摂餌) し、経時的 (投与前、投与 2、4、6、8、10、12、24、48、72 及び 96 時間後) に血清及び各主要組織中ホスホマイシン濃度をバイオアッセイにより検討した (検出限界：血清 0.05 μg (力価)/mL 又は g、定量限界：血清 0.2 μg (力価)/mL、筋肉 0.2 μg (力価)/g、肝臓及び腎臓 0.3 μg (力価)/g)。

経時的な血清及び組織中平均ホスホマイシン濃度並びに血清中濃度推移のパラメータを表 12 及び 13 に示した。血清中平均ホスホマイシン濃度は、投与 2 時間後から増加し、投与 12 時間後に C_{max} (4.57 μg (力価)/mL) を示した後漸減し、投与 72 時間後には 0.76 μg (力価)/mL となった。腎臓中濃度は、血清中濃度の約 1/2 の値で同様の推移傾向を示

した。肝臓中濃度は、投与 2 及び 12 時間後にホスホマイシンが検出された以外は定量限界未満であった。また、筋肉中濃度は全時点において定量限界未満であった。本試験において、投与 10 時間後の平均血清中濃度が投与 8 時間後より低くなり、(6) の試験のような二峰性の傾向は認められなかったが、本試験は混餌投与したことにより (6) の水性懸濁液よりも投与物中のホスホマイシン濃度が低く、また、あまり溶解していない状態であったため、胃からの早期吸収が少なく、(6) の試験で観察された初めのピークが形成されなかったことによると考えられた。T_{1/2} は、(6) の試験及び本試験ではそれぞれ 28.3 及び 24.1 時間で血清中からの消失時間はほぼ同じであった。また、AUC_{0-72h} もそれぞれ 150.0 及び 163.2 µg(力価)/mL・h と算出されることから、混餌投与でも吸収量に極端な差はないと考えられた。

表 12 ホスホマイシン Ca の混餌投与後の血清及び組織中平均ホスホマイシン薬物動態パラメータ (ブリ) (µg(力価)/ mL 又は g)

投与量 (mg(力価) /kg 体重)	組織	投与後時間 (h)									
		2	4	6	8	10	12	24	48	72	96
40	血清	1.21	1.70	2.65	3.16	3.12	4.57	2.96	1.85	0.76	0.42*2
	筋肉*1	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
	肝臓*1	0.35	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	0.42	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3
	腎臓*1	<0.3	0.48	1.57	1.18	2.19	3.05	1.84	0.42	<0.3	<0.3

定量限界：血清 0.2 µg(力価)/mL、筋肉 0.2 µg(力価)/g、肝臓及び腎臓 0.3 µg(力価)/g

*1：7 尾分を等量ずつプールして測定

*2：定量限界未満の値を 0.2 µg(力価)/mL とみなし、平均値を算出。

表 13 ホスホマイシン Ca の混餌投与後の血清中ホスホマイシン薬物動態パラメータ (ブリ)

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	T _{max} (h)	C _{max} (µg(力価)/mL)	T _{1/2} (h)	AUC (0-72h) (µg(力価)/mL・h)
40	12	4.57	24.1	163.2

2. 残留試験

(1) 残留試験 (ホスホマイシン Ca) (牛) (参照 19)

牛 (ホルスタイン種、去勢雄、2 頭/群) にホスホマイシン Ca 製剤を 3 日間連続強制経口投与 (ホスホマイシンとして 100 mg(力価)/kg 体重を 1 日 2 回投与) し、血清及び各組織中濃度を経時的 (最終投与 8、24、72、96 及び 120 時間後) に調べた (定量限界：0.5 µg(力価)/g 又は mL)。

牛における経時的な血清及び組織中平均ホスホマイシン濃度を表 14 に示した。

血清及び組織中平均ホスホマイシン濃度は血清、筋肉、脂肪、肝臓及び心臓では最終投与 24 時間後まで定量され、最終投与 72 時間後以降定量限界未満になった。腎臓及び腸管では最終投与 24 時間後まで高濃度 (平均値：それぞれ 40.7 及び 27.5 µg(力価)/g)

に観察されたが、最終投与 72 時間後ではそれぞれ 0.7 (平均値) 及び<0.5~0.5 µg(力価)/g となり最終投与 96 時間後以降は定量限界未満となった。

表 14 ホスホマイシン Ca 製剤の連続強制経口投与後の血清及び組織中平均ホスホマイシン濃度の時間的推移 (牛) (µg(力価)/g 又は mL) n=2

組 織	最終投与後時間 (h)				
	8	24	72	96	120
筋 肉	2.0	2.4	<0.5	<0.5	<0.5
脂 肪	2.4	3.9	<0.5	<0.5	<0.5
肝 臓	4.3	2.5	<0.5	<0.5	<0.5
心 臓	5.2	5.2	<0.5	<0.5	<0.5
腎 臓	90.8	40.7	0.7	<0.5	<0.5
腸 管	23.7	27.5	<0.5~0.5	<0.5	<0.5
血 清	12.7	6.3	<0.5	<0.5	<0.5

定量限界 : 0.5 µg(力価)/g 又は mL

(2) 残留試験 (ホスホマイシン Na) (牛・乳汁) (参照 20)

牛 (ホルスタイン種、5~7 歳齢、3 頭/群) に朝の搾乳後にホスホマイシン Na の 3 日間連続静脈内投与 (20、60 mg(力価)/kg 体重/日) を実施した。被験物質を頸静脈から投与し、経時的 (乳汁 : 投与前、最終投与 11、24、35、48、59、72、83、96、107、120、131、144、155 及び 168 時間後、血漿 : 投与前、初回投与 5、10、30 分、1、2、3、5、7、10 及び 24 時間後) にホスホマイシンの乳汁及び血漿中濃度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)。牛における経時的な乳汁中平均ホスホマイシン濃度を表 15 に示した。

20 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、乳汁中平均ホスホマイシン濃度は最終投与 11 時間後に平均 0.16 µg(力価)/g が検出されたが、最終投与 24 時間後には検出限界未満となった。60 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、最終投与 11 及び 24 時間後にそれぞれ平均 0.86 及び 0.14 µg(力価)/g が観察されたが、最終投与 35 時間後には検出限界未満となった。

表 15 ホスホマイシン Na の 3 日間連続静脈内投与における乳汁中平均ホスホマイシン濃度の推移 (牛) (µg(力価)/g) n=3

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	投与前	最終投与後時間 (h)				
		11	24	35	48	59~168
20 (常用量)	<0.05	0.16	<0.05	<0.05	—	—
60 (3 倍量)	<0.05	0.86	0.14	<0.05	<0.05	—

— : 検出限界未満が 2 時点続いたため、分析を省略

検出限界 : 0.05 µg(力価)/g

牛における経時的な血漿中平均ホスホマイシン濃度を表 16 に示した。

20 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、血漿中平均ホスホマイシン濃度は初回投与 5 分後

に C_{max} (平均 86 μg (力価)/g) を示し、最初は急速に、初回投与 3 時間後以降は緩徐に減衰し、初回投与 24 時間後には全例が検出限界未満となった。60 mg(力価)/kg 体重/日投与群でも初回投与 5 分後に C_{max} (平均 212 μg (力価)/g) を示し、20 mg(力価)/kg 体重/日投与群とほぼ同様に減衰したが、初回投与 24 時間後にも低濃度(平均 0.21 μg (力価)/g) ながら残留が認められた。

表 16 ホスホマイシン Na の 3 日間連続静脈内投与における血漿中平均ホスホマイシン濃度の推移 (牛) (μg (力価)/g) n=3

投与量 (mg(力価)/ kg 体重)	投与前	初回投与後時間									
		5 min	10 min	30 min	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h	10 h	24 h
20 (常用量)	<0.05	86	65	37	32	16	8.5	3.7	2.1	0.87	<0.05
60 (3 倍量)	<0.05	212	171	122	54	44	25	13	6.7	3.6	0.21

検出限界 : 0.05 μg (力価)/g

(3) 残留試験 (ホスホマイシン Ca) (ブリ①) (参照 21)

ブリ (5 尾/群) にホスホマイシン Ca を 6 日間混餌投与 (80 mg(力価)/kg 体重/日) し、経時的 (投与前、投与 1、6、13、20、27、34 及び 41 日後) に血液及び各主要組織中ホスホマイシン濃度をバイオアッセイにより検討した (検出限界 : 0.05 μg (力価)/g)。

ブリにおけるホスホマイシン Ca の 6 日間混餌投与後の血漿及び各組織中平均ホスホマイシン濃度の推移を表 17 に示した。

最終投与 1 日後に血漿中平均ホスホマイシン濃度が高濃度 (15 μg (力価)/g) を示し、以下腎臓>肝臓>筋肉の順であった。最終投与 6 日後に、筋肉及び肝臓中ホスホマイシン濃度が検出限界未満となり、さらに、最終投与 13 日後に、全試料が検出限界未満となった。また、最終投与 20 日後にも全試料が検出限界未満となったため、最終投与 27、34 及び 41 日後の試料については分析を省略した。

表 17 ホスホマイシン Ca の 6 日間混餌投与における血漿及び各組織中平均ホスホマイシン濃度の推移① (μg (力価)/g) n=5

組 織	最終投与後時間 (日)				
	投与前	1	6	13	20
血 漿	<0.05*	15	1.0	<0.05	<0.05
筋 肉	<0.05	0.94	<0.05	<0.05	<0.05
肝 臓	<0.05	4.8	<0.05	<0.05	<0.05
腎 臓	<0.05	7.6	0.31	<0.05	<0.05

検出限界 : 0.05 μg (力価)/g

* : <0.05 は全例が検出限界未満を示す。

最終投与 27、34 及び 41 日後の検体については分析を省略。

(4) 残留試験 (ホスホマイシン Ca) (ブリ②) (参照 22)

ブリ (当歳魚、3 又は 6 尾/群) にホスホマイシン Ca を 6 日間混餌投与 (80 mg(力価)/kg 体重/日) し、経時的 (投与前、投与 1、6、13、20、27 及び 34 日後) に血液及び各主要組織中ホスホマイシン濃度をバイオアッセイにより検討した (検出限界: 0.05 µg(力価)/g)。

ブリにおけるホスホマイシン Ca の 6 日間混餌投与後の血漿及び各組織中平均ホスホマイシン濃度の推移を表 18 に示した。

最終投与 1 日後に血漿中平均ホスホマイシン濃度が高濃度 (5.4 µg(力価)/g) を示し、以下腎臓>肝臓>筋肉の順であった。最終投与 6 日後に、筋肉及び肝臓中ホスホマイシン濃度が検出限界未満となり、さらに、最終投与 13 日後に、全試料が検出限界未満となった。また、最終投与 20 日後にも全試料が検出限界未満となったため、最終投与 27 及び 34 日後の試料については分析を省略した。

表 18 ホスホマイシン Ca の 6 日間混餌投与における血漿及び各組織中平均ホスホマイシン濃度の推移② (µg(力価)/g) n=6 (腎臓のみ n=3)

組 織	最終投与後時間 (日)				
	投与前	1	6	13	20
血 漿	<0.05*	5.4	0.20	<0.05	<0.05
筋 肉	<0.05	0.98	<0.05	<0.05	<0.05
肝 臓	<0.05	1.6	<0.05	<0.05	<0.05
腎 臓	<0.05	3.5	<0.05~0.08	<0.05	<0.05

検出限界: 0.05 µg(力価)/g

*: <0.05 は全例が検出限界未満を示す。

最終投与 27、34 日後の検体については分析を省略。

3. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ホスホマイシン Ca) (マウス及びラット) (参照 23)

マウス (ICR 系、4 週齢、雌雄各 10 匹/群) 及びラット (Wistar 系、5 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いて、腹腔内、皮下及び経口の各投与経路によるホスホマイシン Ca の急性毒性試験を実施した。

マウス及びラットの各投与経路における LD₅₀ を表 19 に示した。

腹腔内投与において、雌雄各投与群とも一過性のストレッチング体位、呼吸数減少、自発運動減退等が観察された。マウス及びラットの死亡例は著しい体重減少の後の衰弱死で、それぞれ投与 3~4 及び 2~3 日後に集中して観察された。皮下投与では、両動物とも一般状態に著明な変化は認められなかった。経口投与では、一過性の軽度の自発運動減退、流涙、洗顔様行動及び嘔吐様行動が観察されたが、皮下及び経口投与では死亡例は認められなかった。剖検では、腹腔内投与において投与による薬物の局所刺激性によるものと考えられる腹腔内諸臓器の癒着及び肝臓の肥大が観察された。

表 19 ホスホマイシン Ca のマウス及びラットにおける各投与経路の LD₅₀ (mg(力価)/kg 体重) n=10

動物 (系統、週齢)	投与経路	雄	雌
マウス (ICR 系、4 週齢)	腹腔内	994 (937.7~1,053.6)	1,029 (954.5~1,109.3)
	皮下	>3,500	>3,500
	経口	>3,500	>3,500
ラット (Wistar 系、5 週齢)	腹腔内	1,064 (1,013.3~1,117.2)	1,036 (933.3~1,150.0)
	皮下	>7,000	>7,000
	経口	>3,500	>3,500

(2) 急性毒性試験 (ホスホマイシン Na) (マウス及びラット) (参照 24)

マウス (ICR 系、4 週齢、雌雄各 10 匹/群) 及びラット (Wistar 系、5 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いて、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下及び経口の各投与経路によるホスホマイシン Na の急性毒性試験を実施した。

マウス及びラットの各投与経路における LD₅₀ を表 20 に示した。

静脈内投与においては、雌雄各投与群とも投与直後から眼球突出、呼吸数減少、跳躍転倒及び苦悶の症状を呈し、自発運動も減退したが、マウスの多くは投与 2~3 時間後、ラットでも投与 24 時間後には回復した。マウス及びラットの死亡例は、生存例とほぼ同様の一般症状を呈して、それぞれ投与 20~60 秒後及び投与 30 秒~2 分後に呼吸麻痺で死亡した。

他のいずれの投与経路においても、両動物ともに一過性の呼吸数減少、自発運動低下及び沈うつ状態が観察された。死亡例でも同様の症状を呈し、マウス及びラットの多くは強直性痙攣の後に呼吸麻痺でそれぞれ投与 40 分~3 時間後及び投与 40 分~24 時間後に死亡したが、少数例では体重減少を示し、それぞれ投与 2~4 日後及び投与 3~4 日後に衰弱死した。剖検では、両動物の腹腔内投与群において投与による薬物の局所刺激性によるものと考えられる肝臓と腎臓の癒着又は被膜の癒着、肝臓辺縁部の肥厚が観察された以外特記すべき変化は認められなかった。

表 20 ホスホマイシン Na のマウス及びラットにおける各投与経路の LD₅₀ (mg(力価)/kg 体重) n=10

動物 (系統、週齢)	投与経路	雄	雌
マウス (ICR 系、4 週齢)	静脈内	1,230 (1,160~1,303)	1,225 (1,108~1,354)
	腹腔内	2,175 (2,063~2,292)	2,467 (2,350~2,590)
	筋肉内	2,625 (2,392~2,879)	2,662 (2,526~2,806)
	皮下	5,100 (4,112~6,324)	6,150 (5,211~7,257)
	経口	8,020 (7,638~8,421)	7,300 (6,606~8,067)
ラット (Wistar 系、5 週齢)	静脈内	1,650 (1,410~1,930)	1,560 (1,289~1,887)
	腹腔内	2,060 (1,943~2,183)	2,000 (1,904~2,100)
	筋肉内	2,630 (2,327~2,971)	2,460 (2,320~2,607)
	皮下	5,100 (4,340~5,992)	4,320 (3,692~5,054)

	経口	4,700 (4,234~5,217)	4,550 (3,855~5,369)
--	----	---------------------	---------------------

4. 亜急性毒性試験

(1) 35日間亜急性毒性試験（ラット）（参照23）

ラット（Wistar系、5週齢、雌雄各10匹/群）を用いたホスホマイシンCaの35日間強制経口投与（0、175、350、700、1,400及び2,800 mg(力価)/kg体重/日、週1日(日曜日)休薬）による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。ただし、血液は最終投与翌日に採取、尿は経時的（投与前、投与9、19及び34日後）に採取しそれぞれをまとめて1検体として検査した。また、最終投与翌日に生存していた全動物について剖検及び病理組織学的検査を実施した。

死亡例は、いずれの投与群においても認められなかった。

一般状態では、各投与群に軟便、下痢又は腹部膨満が観察された。175及び350 mg(力価)/kg体重/日投与群（4~5/20例）では投与9日後より軟便排出及び腹部膨満が見られ、下痢も散見された。700及び1,400 mg(力価)/kg体重/日投与群（3~4/20例）では投与2~4日後から、2,800 mg(力価)/kg体重/日投与群（半数以上）では投与翌日から腹部膨満及び下痢が観察され、試験終了時まで続いた。また、700 mg(力価)/kg体重/日以上投与群では、投与2~3分後から投与2~3時間後まで、前肢又は後肢で全身を掻くような行動が観察されたが、投与後一過性に生じる反応と考えられた。

体重及び摂餌量に投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、雄において、2,800 mg(力価)/kg体重/日投与群でWBCの減少が認められた。雌においては、1,400 mg(力価)/kg体重/日以上投与群でRBCの減少、2,800 mg(力価)/kg体重/日投与群でHt及びHbの減少が認められた。

血液生化学的検査では、雄において、1,400 mg(力価)/kg体重/日以上投与群でAlbの増加又は増加傾向、及びGluの増加が認められた。雌においては、1,400 mg(力価)/kg体重/日以上投与群でT.Cholの減少及びASTの増加、2,800 mg(力価)/kg体重/日投与群でUA及び血清Caの増加が認められた。尿の生化学検査では、著変は認められなかった。

剖検では、投与群を通じ軽度の盲腸の膨満、腺胃部粘膜の軽度糜爛、肥厚、剥離等が観察された。

臓器重量では、雄において、1,400 mg(力価)/kg体重/日以上投与群の脾臓の絶対及び比重量の減少並びに心臓の絶対重量の減少、700 mg(力価)/kg体重/日以上投与群の肝臓の比重量の増加、350 mg(力価)/kg体重/日以上投与群の副腎の絶対及び比重量の増加が認められた。雌においては、2,800 mg(力価)/kg体重/日投与群の心臓、脾臓及び腎臓の比重量の減少、1,400 mg(力価)/kg体重/日以上投与群の卵巣（左）の絶対及び比重量の減少が認められた。

病理組織学的検査では、用量相関性はないが、175 mg(力価)/kg体重/日投与群の雌を除く各投与群で胃及び回腸粘膜の軽度の糜爛が2~5/20例、1,400 mg(力価)/kg体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞の軽度の空胞化が3/20例に観察された。

本試験において、投与群の剖検で見られた軽度の盲腸の膨張は、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性を考慮すると、毒

性学的意義に乏しい変化と判断された。一方、175 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雌雄で観察された剖検所見（腺胃部粘膜の糜爛、肥厚、剥離等）は出現頻度が不明であり、175 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雌を除く各投与群で見られた病理組織学的所見（胃及び回腸粘膜の糜爛）については用量相関性はないが、いずれもホスホマイシン投与に起因する影響と考えられた。また、175 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で見られた軟便及び腹部膨満については盲腸膨満に付随した変化と考えられるが、下痢については胃及び回腸の糜爛を含むホスホマイシンの反復投与による消化管への直接的な影響の可能性が考えられることから毒性影響と判断された。以上のことから、本試験の NOAEL は求められず、雌雄とも LOAEL は 175 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

表 21 35 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	雄	雌
2,800	・ WBC の減少*	・ Ht 及び Hb の減少* ・ UA 及び血清 Ca の増加* ・ 心臓、脾臓及び腎臓の比重量の減少*
1,400 以上	・ Alb 及び Glu の増加* ・ 脾臓の絶対及び比重量の減少、心臓の絶対重量の減少* ・ 肝細胞の空胞化	・ RBC の減少* ・ T.Chol の減少* ・ AST の増加* ・ 卵巣（左）の絶対及び比重量の減少* ・ 肝細胞の空胞化
700 以上	・ 肝臓の比重量の増加*	
350 以上	・ 副腎の絶対及び比重量の増加*	・ 胃及び回腸粘膜の糜爛（病理組織学的所見）
175 以上	・ 下痢（雌雄不明） ・ 腺胃部粘膜の糜爛、肥厚、剥離等（雌雄不明）（剖検所見）	
	・ 胃及び回腸粘膜の糜爛（病理組織学的所見）	

* : $p < 0.05$

（2）182 日間亜急性毒性試験（ラット）（参照 25）

ラット（Wistar 系、5 週齢、雄、10 匹/群）を用いたホスホマイシン Ca の 182 日間強制経口投与（0、87.5、175、350、700 及び 1,400 mg(力価)/kg 体重/日、週 1 日(日曜日)休薬）による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。ただし、血液は最終投与翌日に採取、尿は経時的（投与前、投与開始後は 1 ヶ月毎）に各採材時点間の蓄尿 1 検体として検査した。各投与群の最終投与翌日に剖検及び病理組織学的検査を実施し、肝臓については電子顕微鏡を用いて観察した。

死亡例は、87.5 及び 350 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1/10 例、700 mg(力

価)/kg 体重/日投与群で 2/10 例、1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群で 3/10 例見られたが、いずれも肺炎によるものであった。

一般状態では、350 mg(力価)/kg 体重/日以下投与群（数例）では投与 6 日後から軟便が、投与 13 日後から腹部の膨満及び下痢が観察された。700 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群（5~6/20 例）では投与 2~3 日後から下痢が観察された。350 mg(力価)/kg 体重/日以下投与群ではこれらの所見は約 1 ヶ月後にはほぼ消退したが、700 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群では少数例を除いて試験終了時まで持続した。また、700 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群では投与 2~3 分後から前肢又は後肢で全身を掻くように動作し、投与 5 分後頃から前肢及び口の周辺をケージにこすりつけるように動作したが、投与 2~3 時間後には消退したため、投与後一過性に生じる反応と考えられた。

体重及び摂餌量に、投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群において ALP の減少並びに Ca 及び InP の増加が認められた。尿の生化学検査では、著変は認められなかった。

剖検では、175 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群において、回腸及び盲腸の膨満が各群 6~8 例観察された。死亡例では、回腸及び盲腸の膨満のほか肺炎が観察された。病理組織学的検査では、1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 3/10 例にきわめて軽度の肝細胞の空胞化が観察された。

肝細胞の電子顕微鏡検査では、1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群ではミトコンドリアの軽度の減少並びにグリコーゲンの蓄積及び空胞部（グリコーゲンの流出又は滑面小胞体部）が観察された。しかし、グリコーゲンの蓄積及び空胞については、得られた情報のみから評価はできなかった。

本試験において、投与群の剖検所見で見られた盲腸の膨満は、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性を考慮すると、毒性的意義に乏しい変化と判断された。回腸の膨満及び下痢についても盲腸の所見に伴う一連の変化であると考えられた。しかしながら、1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群で観察された病理組織学的所見（肝細胞の空胞化）についてはホスホマイシン投与に起因する影響と考えられた。以上のことから、雄の NOAEL は 700 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

表 22 182 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	雄
1,400	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞の空胞化 ・血清 Ca 及び InP の増加* ・血清 ALP の減少*
700 以下	毒性所見なし

* : $p < 0.05$

(3) 35日間亜急性毒性試験（ウサギ）（参照 23）

ウサギ（イエウサギ、雄、4匹/群）を用いたホスホマイシン Ca の 35 日間強制経口投与（0、200 及び 400 mg(力価)/kg 体重/日、週 1 日(日曜日)休薬）による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。ただし、血液学的検査、血液及び尿の生化学的検査は経時的（投与前、投与 17 及び 35 日後）に実施し、最終投与翌日に生存していた全動物について剖検及び病理組織学的検査を実施した。

死亡例は、いずれの投与群においても認められなかった。

一般状態、体重及び摂餌量に投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与 17 日後に各投与群の UA 及び 400 mg(力価)/kg 体重/日投与群の Alb が一過性に増加した ($p<0.05$)。投与 35 日後に 400 mg(力価)/kg 体重/日投与群の T.Chol の増加が認められた ($p<0.05$)。尿の生化学的検査では著変は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する明らかな変化は認められなかった。

以上より、400 mg(力価)/kg 体重/日投与群に脂質への影響が認められたことから、本試験における雄の NOAEL は 200 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

(4) 182日間亜急性毒性試験（イヌ）（参照 23）

イヌ（ビーグル種、雌 3 匹/群）を用いたホスホマイシン Ca の 182 日間強制経口投与（0、280 及び 560 mg(力価)/kg 体重/日、週 1 日(日曜日)休薬）による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。ただし、血液及び尿は経時的（投与前、投与開始後は 1 ヶ月毎）に採取、尿は各採材時点間の蓄尿の一部を使用して検査した。各投与群の最終投与翌日に剖検及び病理組織学的検査を実施した。

全群において死亡例は認められなかった。

一般状態では、投与 2 日後から 280 mg(力価)/kg 体重/日投与群で投与 14 日後まで、560 mg(力価)/kg 体重/日投与群で投与 17 日後まで、全例に水様性下痢便の排出が見られ、軟便に移行して試験終了時までその状態が続いた。

体重及び摂餌量については、体重増加抑制と摂餌量減少が一致する事例が両投与群に各 1 例ずつ認められたが、いずれも一過性であった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、両投与群で Ca 及び InP、560 mg(力価)/kg 体重/日投与群で AST 及び BUN の増加が認められた。このうち AST の増加は一過性であった。尿の生化学的検査では、560 mg(力価)/kg 体重/日投与群において一過性の Na の減少が認められた。

剖検では、280 mg(力価)/kg 体重/日投与群で肝臓に黄色結節の散在（1/3 例）、肝臓の軽度肥厚（1/3 例）、腎臓うっ血（2/3 例）及び盲腸膨満（1/3 例）が、560 mg(力価)/kg 体重/日投与群では全例に肝臓の軽度の肥厚、腎臓うっ血（1/3 例）、腎臓萎縮（1/3 例）及び盲腸膨満（1/3 例）が観察された。

病理組織学的検査では、投与群に尿細管上皮細胞の軽度の腫大が観察された。

本試験において、280 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で観察された下痢、体重増加抑制、摂餌量の減少、血清 Ca、InP 及び BUN の増加、肝臓肥厚、腎臓うっ血、盲腸膨満、尿細管上皮の腫大についてはホスホマイシン投与に起因する影響と考えられることか

ら、NOAELは設定できず、雄のLOAELは280 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

表 23 182 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	雌
560	<ul style="list-style-type: none"> ・AST、BUN の増加* ・尿中 Na の減少* ・腎臓萎縮
280 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・水様性下痢便 ・体重増加抑制及び摂餌量の減少 ・血清 Ca、InP の増加* ・肝臓肥厚、腎臓うっ血、盲腸膨満 ・尿細管上皮の腫大

* : $p < 0.05$

(参考) 35 日間亜急性毒性試験（マウス）（参照 23）

マウス（ICR 系、4 週齢、雌雄各 10 匹/群）を用いたホスホマイシン Ca の 35 日間強制経口投与（0、175、350、700、1,400 及び 2,800 mg(力価)/kg 体重/日、週 1 日(日曜日)休薬）による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。

死亡例は、1,400 及び 2,800 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ 9/20 例（雄：6/10、雌：3/10）及び 8/20 例（雄：4/10、雌：4/10）見られた。

一般状態では、著変は認められなかったが、1,400 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群に投与 2~7 日後から軟便を排出する個体が見られ、試験終了時まで続いた。

体重は、2,800 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雄で投与 10 日後から、雌では投与 21 日後から対照群に比較し増加抑制が認められた。

摂餌量には投与に起因する影響は認められなかった。

剖検では、各投与群に回腸及び盲腸の膨満が観察された。

臓器重量では、雄において、2,800 mg(力価)/kg 体重/日投与群の脾臓の絶対及び比重量の減少並びに心臓、腎臓及び精巣の絶対重量の減少、350 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の肝臓の絶対及び比重量の減少が認められた。雌においては、2,800 mg(力価)/kg 体重/日投与群の胸腺の絶対及び比重量の減少、350 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の肝臓の絶対及び比重量の減少が認められた。

病理組織学的検査では、剖検で観察された回腸及び盲腸の膨満に対応する所見は見られなかった。1,400 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雌雄の生存例において肝細胞の限局的な空胞化が各群 1~3 例に見られ、2,800 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雌 2 例に肝臓の円形細胞浸潤が観察された。

5. 慢性毒性/発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

6. 生殖発生毒性試験

2 世代繁殖試験は実施されていない。

(1) 器官形成期投与試験 (ラット) (参照 26)

妊娠ラット (Wistar 系、25~30 匹/群) の妊娠 7~17 日にホスホマイシン Ca を強制経口投与 (0、140、700 及び 1,400 mg(力価)/kg 体重/日) し、妊娠 20 日に 2/3 例を帝王切開して胎児 (F₁) を検査した。残りの 1/3 例の妊娠ラットは自然分娩させ、児動物 (F₁) の生後発育状態を観察し、生後 4 週目に児動物 (F₁) の行動機能について検査した。

母動物について、死亡例は認められなかった。一般状態は、700 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群において軟便が観察されたが、体重に増加抑制は認められず、摂餌量に変化は認められなかった。飲水量は、各群に対照群との一時的な差異が認められた。流産発生率及び妊娠 20 日又は分娩 4 週後の臓器に異常は認められなかった。

胚/胎児 (F₁) への影響については、1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群で早期吸収胚数の増加が認められた ($p<0.05$) が、後期吸収胚及び胎生末期の死亡、生存胎児の性比、胎児体重、胎児の外表、内臓及び骨格奇形の頻度に投与に起因する影響は認められなかった。1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群において胸椎骨化遅延の発現率の上昇が認められた ($p<0.05$)。新生児 (F₁) については分娩児数、児体重、離乳率、行動機能検査及び主要臓器に投与の影響は認められなかった。

以上より、本試験では 1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群の母動物に軟便、胚/胎児に早期吸収胚数の増加及び骨化遅延が認められたことから、NOAEL は母動物、胎児ともに 700 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

(2) 器官形成期投与試験 (ウサギ) (参照 26)

妊娠ウサギ (日本白色種、14 週齢、7 匹/群) の妊娠 6~18 日にホスホマイシン Ca を強制経口投与 (0、80、140 及び 420 mg(力価)/kg 体重/日) し、妊娠 29 日に帝王切開して胎児 (F₁) を検査した。

母動物について、死亡例は認められず、体重増加量にも差は認められなかった。流産は各群 1/7 例に観察された。

胎児 (F₁) について、胚/胎児死亡率、生存胎児の性比、胎児体重、外表及び骨格所見に投与による影響は認められなかった。

以上より、本試験ではいずれの用量においても母動物及び胎児に投与に起因する影響は認められないことから、NOAEL は母動物及び胎児に対して 420 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参考 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (第 1 節) (ラット・腹腔内投与) (参照 27)

ラット (Wistar 系、9~10 週齢、雄 20 匹、雌 25 匹/群) を用いたホスホマイシン Na の腹腔内投与 (0、125、250、750 及び 1,500 mg(力価)/kg 体重/日) 試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質は、雄には交配 63 日前から交配期間を通じて 77 日間、雌には交配前 14 日から交配期間を通じ妊娠 7 日まで連続投与された。雄は 14 日間の交配終了後、雌は妊娠 20 日に剖検された。

親動物 (F₀) について、死亡例は、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雄 6/20 例、雌

3/25 例に見られた。これらは通常静注剤として使用される製剤が腹腔内に長期間適用されたことによる局所刺激性によるものと考えられた。体重は、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雄において摂餌量の減少を伴う増加抑制が認められたが、雌では交配前の期間に摂餌量の低値が散見されたものの増加抑制は認められなかった。飲水量は、雄では投与量増加に伴い増加傾向があり、750 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で顕著であった。雌では、交配前の期間では高値を示す傾向が見られたが妊娠期間中は各群同様であった。剖検では、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雌雄に肺全葉の小結節散在、腹膜又は腸間膜と他臓器との癒着、肝臓の肥厚及び被膜白濁が観察されたが、死亡例での原因と同様通常静注剤として使用される製剤が腹腔内に長期間適用されたことによる局所刺激性によるものと考えられた。交尾率は、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群で低値が認められたが、腹腔内適用による局所刺激が関与していると考えられた。妊娠率及び着床率については各群に差異は認められなかった。

胎児 (F₁) について、死亡胚出現率は 1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群で高かったが、1 母体に集中して起ったものを除けば対照群との間に差異は認められなかった。性比、平均体重に異常は認められなかった。外表異常は認められなかった。内臓異常として 750 mg(力価)/kg 体重/日投与群に水腎症が多く認められた。骨格観察では、125 mg(力価)/kg 体重/日投与群において第 14 肋骨の頻度の上昇が認められたが、用量依存性は認められなかった。750 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群において胸骨分節骨化遅延が認められた。

(参考 2) 胎児器官形成期投与試験 (第 2 節) (ラット・腹腔内投与) (参照 28)

妊娠ラット (Wistar 系、12 週齢) の妊娠 7~17 日にホスホマイシン Na を腹腔内投与 (0、125、250、750 及び 1,500 mg(力価)/kg 体重/日) し、妊娠 20 日に 2/3 例を帝王切開して胎児 (F₁) を検査した。残りの 1/3 例の妊娠ラットは自然分娩させ、児動物 (F₁) の生後発育状態を観察し、生後 4 週目に児動物 (F₁) の機能について検査した。

母動物 (F₀) について、死亡例は、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群において 4 例が見られた。一般状態は、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群において一過性の自発運動抑制及び軟便の排泄が観察された。体重は、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群において投与 8 日後以降増加抑制が見られた。摂餌量及び飲水量は、各群一時的な対照群との差異が見られた。剖検では、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群のほぼ全例に腹腔内に薬剤を高用量投与した場合にしばしば観察される反応と考えられる肝臓の肥厚、他臓器との癒着及び被膜白濁が観察された。

胎児 (F₁) について、着床数に各投与群の差は認められなかった。胚/胎児死亡率は全投与群において対照群を上回った。胎児体重では、全投与群の雄及び 1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雌において低値が認められた。外表、内臓及び骨格奇形が各群に散見されたが、発現頻度には投与の影響は認められなかった。1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群において第 14 肋骨を有する胎児の発現頻度の上昇が認められた。

新生児 (F₁) については、分娩率 [(分娩児数/着床数) × 100 %]、哺育率 [(生存児数/分娩児数) × 100 %]、体重、生存児性比、外表奇形所見、聴覚、行動及び主要臓器に特記すべき変化は認められなかった。

(参考3) 周産期及び授乳期投与試験 (第3節) (ラット・腹腔内投与) (参照29)

妊娠ラット (Wistar系、10週齢、27~31匹/群) に妊娠14日から分娩21日後までホスホマイシンNaを腹腔内投与 (0、250、750及び1,500 mg(力価)/kg体重/日) し、自然分娩させ、児 (F₁) の成長及び行動機能について検討した。児 (F₁) は生後63日に雌雄各10匹を群内交配させ、妊娠20日に剖検し、着床状況及び生存胎児 (F₂) についても観察した。

母動物 (F₀) について、分娩予定日に1,500 mg(力価)/kg体重/日投与群に分娩障害に起因すると考えられる死亡が1/31例見られた。一般状態は、1,500 mg(力価)/kg体重/日投与群に一過性の自発運動抑制及び軟便が観察された。体重増加量に投与に起因する影響は認められなかった。摂餌量は、1,500 mg(力価)/kg体重/日投与群に低値が認められ、飲水量は、被験物質投与開始日から妊娠末期まで1,500 mg(力価)/kg体重/日投与群において高値を示したが、分娩後に変化は認められなかった。分娩率は、750 mg(力価)/kg体重/日以上投与群に低下が見られたが、児の周産期死亡が増加したことに起因すると考えられた。離乳後の母動物 (F₀) の剖検では、1,500 mg(力価)/kg体重/日投与群の多数例に肝臓の肥厚及び被膜白濁並びに腹部臓器の癒着が観察された。

児 (F₁) について、生後7日以降の生存率は1,500 mg(力価)/kg体重/日投与群で対照群を下回った。生後28日までの体重は1,500 mg(力価)/kg体重/日投与群の雌雄において対照群を下回った。哺育期間中及び離乳後に実施した身体発達・一般分化観察 (耳介の開展、毛生開始、眼瞼開裂、精巣下降及び膈開口) 並びに生後4~5週後に実施した視聴覚器試験 (耳介反射及び対光反射) 及び条件回避試験 (Shuttle box法) において各群ともに投与に起因した異常は認められなかった。また、臓器重量及び剖検においても投与に起因した異常は認められなかった。

児 (F₁) の生殖能力について投与群と対照群との差異は認められず、得られた胎児 (F₂) についても、750 mg(力価)/kg体重/日以上投与群において低体重が見られたが1腹当たりの胎児数が多いことによると考えられた。性比については、250 mg(力価)/kg体重/日投与群に有意差が認められたが、被験物質投与によるものではないと考えられた。投与に起因した内臓異常、骨格異常及び骨格変異も認められなかった。

(参考4) 器官形成期投与試験 (ウサギ・静脈内投与) (参照28)

妊娠ウサギ (ニュージーランドホワイト種、14週齢、10~15匹/群) の妊娠6~18日にホスホマイシンNaを静脈内投与 (0、80、100、200、400及び800 mg(力価)/kg体重/日) し、妊娠29日に帝王切開して胎児 (F₁) を検査した。

母動物 (F₀) について、死亡例は認められず、体重増加量に投与の影響は認められなかった。流産は400 mg(力価)/kg体重/日投与群で1例見られたにすぎなかった。

胎児 (F₁) への影響については、800 mg(力価)/kg体重/日投与群の雌に体重の低値が認められたが、胚/胎児死亡率、生存胎児の性比、胎児の外表、内臓及び骨格の奇形・変異の頻度に投与の影響は認められなかった。

7. 遺伝毒性試験 (参照30~34)

遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果は表24、25に示されている。

表 24 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (参照 30、31)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、 TA1538、TA100、TA98 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0 (溶媒対照)、0.1、0.3、1、3、10、 30 µg/プレート (S9±) ¹⁾ (ホスホマイシン Ca)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA1535、 TA1537、TA100、TA98 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0 (溶媒対照)、50、150、500、1,500、 5,000 µg/mL (S9±) ²⁾ (ホスホマイシン Na)	陰性
DNA 損傷試験 (rec-assay 法) (参照 32)	<i>Bacillus subtilis</i> H17Rec ⁺ 、M45Rec ⁻	5、10、100 µg(力価)/mL ³⁾ (ホスホマイシン Na)	陰性
突然変異試験 (酵母) (参照 33)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D ₅ (F.K.Zimmermann)	5 × 10 ⁻⁶ 、2.5 × 10 ⁻⁵ 、1.25 × 10 ⁻⁴ M/mL ⁴⁾ (ホスホマイシン Na)	陰性

- 1) 陽性対照として N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG)、2-nitrofluorene (2NF)、9-aminoacridine (9AA)、2-aminoanthracene (2-AA) を使用。
- 2) +S9 試験の陽性対照として 2-AA、-S9 試験の陽性対照として ENNG、2NF、9AA を使用。
- 3) 対象菌株を液体ブロス (beef extract 1%、yeast extract 1%、NaCl 0.5% 含有) 中で over night 37°C に振盪培養。この培養液を M45 Rec⁻ 株はそのまま、H17 Rec⁺ 株は同ブロスにて 10 倍に希釈して使用した。陽性対照として mitomycin C (MMC) を使用。
- 4) Zimmermann の方法に準じた定量的方法。陽性対照として MMC を使用。

表 25 *in vivo* 試験

試験	対象	投与量	結果
優性致死試験 (参照 32)	ICR 系雄マウス (8~10 週齢)	0、2,000 mg(力価)/kg 体重 ¹⁾ 単回腹腔内投与 ホスホマイシン Na	陰性
小核試験 (参照 34)	ICR 系雄マウス 脾臓及び骨髓細胞	0、750、1,500 mg/kg 体重 ²⁾ 単回腹腔内投与 ホスホマイシン (塩不明)	陰性

- 1) 陽性対照として MMC を使用。
- 2) 陽性対照として MMC、cyclophosphamide (CP) を使用。

上記のとおり、*in vitro* の復帰突然変異試験、DNA 損傷試験、突然変異試験及び *in vivo* のげっ歯類を用いた優性致死試験、小核試験のいずれも陰性であり、ホスホマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた。

8. 微生物学的影響に関する試験

(1) 臨床分離菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (牛由来) (参照 35)

牛の呼吸器疾患より分離された *Pasteurella multocida* (72 株) 及び *P. haemolytica* (15 株) に対するホスホマイシン Na の MIC を寒天平板希釈法により検討した。結果は表 26 に示した。

表 26 牛由来菌に対するホスホマイシン Na の MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度(MIC) (μg (力価)/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Pasteurella multocida</i>	72	12.5	0.39~25
<i>P. haemolytica</i>	15	0.78	$\leq 0.05\sim 50$

(2) 臨床分離菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (ヒト由来) (参照 36)

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 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ホスホマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。(表 27)

表 27 ホスホマイシンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		Fosfomycin	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	4	2~32
<i>Enterococcus</i> sp.	30	64	8~128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	8	4~16
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	64	8~>128
<i>Eubacterium</i> sp.	20	64	16~128
<i>Clostridium</i> sp.	30	8	8~64
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	0.5	0.5~>128
<i>Prevotella</i> sp.	20	>128	>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	>128	>128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	>128	>128

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 *Peptococcus* sp./*Peptostreptococcus* sp. の 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、MIC_{calc}² は 4.397 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.004397

² 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90% 信頼限界の下限值

mg/mL) であった。

9. 一般薬理試験

(1) 中枢神経系に及ぼす影響 (参照 37)

ホスホマイシン Ca は、1 %アラビアゴム液に懸濁した。投与量は、40 mg(力価)/kg 体重と 400 mg(力価)/kg 体重とした。

① 脳波に対する影響

ウサギ (雄、3 匹/群) を用いた。脳波の観察は、ホスホマイシン Ca を経口投与し無麻酔無拘束状態で 3 時間にわたり行った。ホスホマイシン Ca の両濃度投与群とも自発運動に著変を認めず、また、中脳網様体を高頻度刺激することにより誘発される覚醒波及び扁桃体を高頻度刺激することにより誘発される後発射にも影響しなかった。

② 抗痙攣作用

a. 抗ペンテトラゾール誘発痙攣作用

マウス (ICR 系、雄、10 匹/群) にホスホマイシン Ca を経口投与して 1 時間後に pentetrazol 100 mg/kg 体重を背部皮下に注射した。30 分にわたりペンテトラゾールにより誘発される間代性痙攣を観察した結果、ホスホマイシン Ca 投与による抑制は認められなかった。

b. 抗 bemegride 誘発痙攣作用

マウス (ICR 系、雄、10 匹/群) にホスホマイシン Ca を経口投与して 1 時間後に bemegride 30 mg/kg 体重を背部皮下に注射した。30 分にわたり bemegride により誘発される間代性痙攣を観察した結果、ホスホマイシン Ca 投与による抑制は認められなかった。

③ 闘争行動抑制作用

マウス (ICR 系、雄、10 匹/群 (1 組 2 匹)) を用いた。Tedeschi らの方法を一部変更して行った。ホスホマイシン Ca を経口投与した。投与 1、2 時間後に闘争行動発現を観察した結果、ホスホマイシン Ca 投与による抑制は認められなかった。

④ 立ち直り反射抑制作用

マウス (ICR 系、雄、10 匹/群) にホスホマイシン Ca を経口投与し、投与 1、2、4 及び 6 時間後に立ち直り反射を観察した結果、ホスホマイシン Ca 投与による抑制は認められなかった。

⑤ 傾斜板順応性抑制作用

マウス (ICR 系、雄、10 匹/群) にホスホマイシン Ca を経口投与し、投与 1、2、4 及び 6 時間後に傾斜板順応性を観察した。影響はほとんど観察されなかったが、ホスホマイシン Ca 400 mg/kg 体重投与 2 時間後に、1 例でのみ順応性の抑制が観察された。

⑥ 麻酔延長作用

マウス (ICR 系、雄、10 匹/群) にホスホマイシン Ca を経口投与し、1 時間後に thiopental-Na 30 mg/kg 体重を尾静脈内投与後、直ちにマウスを平板上に背位に静置して、正常姿勢に復するまでの時間を測定した。ホスホマイシン Ca 前処置は thiopental-Na の麻酔作用に有意な影響を与えなかった。

⑦ 抗 tremorine 作用

マウス (ICR 系、雄、10 匹/群) にホスホマイシン Ca を経口投与して 90 分後に tremorine 10 mg/kg 体重を腹腔内に注射し、15、30 及び 60 分後に tremorine により誘発される振顫、流涎、流涙、下痢症状の有無を観察した。ホスホマイシン Ca 投与群には tremorine により誘発される諸症状の抑制は認められなかった。

(2) 末梢神経系に及ぼす影響 (参照 37)

ラット (雄) を用い、横隔膜神経筋標本を作製し、Takiuchi の方法に従って、神経及び筋肉を刺激して筋収縮を観察した。各濃度投与では、両刺激による収縮反応は 0.01 % ホスホマイシン Ca 投与で変化は認められなかったが、0.05~0.5 % の各濃度投与では軽度ながら収縮した。

(3) 循環器系・呼吸器系に及ぼす影響 (参照 37、38)

Pentobarbital sodium で麻酔したウサギの頸静脈からホスホマイシン 1.0~80.0 mg(力価)/kg 体重を投与したところ、血圧、呼吸ともホスホマイシンによる著変は観察されなかった。同様に、Urethan で麻酔したウサギに 5 % アラビアゴムに懸濁したホスホマイシン 400 mg(力価)/kg 体重を経口投与した場合においても、血圧及び呼吸に著変は認められなかった。さらに、ホスホマイシンは adrenaline 及び acetylcholine (以下「ACh」という。) による血圧変化に対しても影響を与えなかった。

ホスホマイシン 1~100 mg(力価)/kg 体重適用時のウサギ心電図所見 (II 誘導) は、20~100 mg(力価)/kg 体重では一過性の除波以外の変化は認められなかった。

ホスホマイシン 10^{-6} ~ 10^{-3} g(力価)/mL Tyrode 液適用時のモルモット心房の自立運動 (振幅及び拍動数) は、 10^{-3} g(力価)/mL 適用で振幅が次第に減少する以外の変化は殆ど認められなかった。

ホスホマイシン 10^{-7} ~ 10^{-2} g(力価)/mL Ringer 液適用時の摘出ガマ心臓の自動運動 (振幅及び拍動数) は、 10^{-3} ~ 10^{-2} g(力価)/mL 適用例では振幅は減少したが、それ以外の影響は認められなかった。

以上のように、ホスホマイシンはウサギ心電図所見 (II 誘導) に対し、除波並びに摘出モルモット心房及び摘出ガマ心臓に対し、振幅減少作用を示したが、いずれも一過性であり、atropine により影響されなかった。

ホスホマイシン 10^{-6} ~ 10^{-1} g(力価)/mL Locke 液適用時の摘出ウサギ耳殻血管灌流量 (1 分間) は、適用前 56 滴/分に対し、 10^{-5} g(力価)/mL 以下の濃度適用例では変化は見

られないが、 10^{-4} ~ 10^{-1} g(力価)/mL 適用例では 61~65 滴/分で灌流量はそれぞれ増加した。

ホスホマイシン 1~1,000 μ g(力価) Locke 液適用時のウサギ皮膚血管色素透過度を、対照として Locke 液、さらに、Histamine dihydrochloride 10 μ g 及び Ach 1 μ g のそれと比較した。色素透過開始時間はやや早くなる傾向が見られたが、30 分後の色素透過度は Locke 液とほぼ同程度であった。

以上のように、ホスホマイシンは血管に対し灌流量を増加し、血管拡張の傾向が見られたが、色素透過性には殆ど影響を与えなかった。(参照 38)

ホスホマイシン Ca 0.001~1.0 %アラビアゴム懸濁液 0.1 mL をウサギの腹部皮内に適用し、直ちに耳静脈内に 0.5 % evans-blue 生理食塩液を 4 mL/kg 体重注入した。ホスホマイシン Ca 適用部位への色素沈着を、30 分後まで観察したが、溶媒対照との違いは認められなかった。(参照 37)

(4) 腎機能に及ぼす影響 (参照 38)

ホスホマイシン 50~200 mg(力価)/kg 体重をラット (Wistar 系) に 7 日間連続経口投与した。

その結果、対照群に比べ尿中 Na 排泄量が一過性に増加する他は、体重増加量、尿量、尿中 Na、K 排泄量及び尿所見にほとんど差は認められなかった。

(5) 平滑筋に及ぼす影響 (参照 38)

摘出モルモット及びウサギ腸管の運動性に対するホスホマイシン 10^{-7} ~ 10^{-3} g(力価)/mL Tyrode 液適用の影響を検討した。ホスホマイシンはモルモット腸管には影響を与えなかった。ウサギ腸管に対しては、 10^{-4} ~ 10^{-3} g/mL 適用により自発収縮の振幅を増加させたが、ACh、Histamine dihydrochloride 及び BaCl₂ の腸管収縮作用に対しては影響を示さなかった。

摘出モルモット気管の運動性に対するホスホマイシン 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g(力価)/mL Ringer 液適用の影響を観察した。ホスホマイシン 2×10^{-3} g(力価)/mL 適用により、極めて軽度ではあるが可逆性の緊張低下を起こした。

成熟ラットの摘出子宮の自動運動に対するホスホマイシン 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g(力価)/mL Ringer-Locke 液適用の影響を観察した。非妊娠ラット子宮においては、 10^{-3} ~ 2×10^{-3} g(力価)/mL 適用により可逆性の筋緊張及び振幅の抑制が観察されたが、妊娠ラット子宮の自動運動にはほとんど影響しなかった。

(6) 消化管輸送能に対する影響 (参照 37)

マウス (ICR 系、雄、6~9 匹/群) にホスホマイシン Ca (1.0 %アラビアゴム液に懸濁) を経口投与 (100、200 及び 400 mg(力価)/kg 体重) して、30 分後に 10 %活性炭末液 0.3 mL を経口投与し、20、40 分及び 2 時間後に開腹し、炭末移行部位を観察した。どの時間においても、ホスホマイシン Ca 投与は炭末輸送に影響を与えなかった。

(7) ガラス玉排泄能に対する影響 (参照 37)

マウス (ICR 系、雄、12 匹/群) にホスホマイシン Ca (1.0 %アラビアゴム液に懸濁) を経口投与 (100、200 及び 400 mg(力価)/kg 体重) して、1 時間後に直径約 3 mm のガラス玉を肛門より約 2 cm の深さに挿入し、排泄されるまでの時間を測定した。ホスホマイシン Ca 投与はガラス玉排泄に有意な影響を与えなかった。

(8) 胃液分泌に対する影響 (参照 37)

ラット (Donryu 系、雄、10 匹/群) にホスホマイシン Ca (1.0 %アラビアゴム液に懸濁) を経口投与 (100 及び 400 mg(力価)/kg 体重) して、30 分後に開腹して幽門部を結紮した。いずれの濃度のホスホマイシン Ca 投与とも、胃液貯留量、胃液 pH、遊離塩酸量及び総酸度の全てについて顕著な影響を与えなかった。

(9) 胃粘膜に対する影響 (参照 37)

ラット (Donryu 系、雄、6 匹/群) にホスホマイシン Ca (1.0 %アラビアゴム液に懸濁) を経口投与 (100、200 及び 400 mg(力価)/kg 体重) して、4 時間後に胃粘膜を肉眼的に観察した。いずれの濃度のホスホマイシン Ca 投与とも胃粘膜の状態に顕著な影響を与えなかった。

(10) 抗原性に関する検討 (参照 37)

ウサギ (雄、3 匹/群) に 1 及び 100 mg(力価)のホスホマイシン Ca を同量の Freund の完全アジュバントに加え乳剤とし 2 回/週を 4 週にわたり背部皮下に 0.5 mL×2 カ所に投与し、5、6 及び 7 週後に採血した。血清を分離後、寒天内沈降反応、受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応及び受身血球凝集反応 (PHA) 試験によって抗原抗体反応の有無を検討した結果、1 及び 100 mg(力価)のホスホマイシン Ca ともいずれの観察項目にも影響を与えなかった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響について

(1) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験について、ラットを用いた 35 日間及び 182 日間亜急性毒性試験、ウサギを用いた 35 日間亜急性毒性試験並びにイヌを用いた 182 日間亜急性毒性試験が実施されている。最も低い投与量で認められた影響は 35 日間亜急性毒性試験 (ラット) で観察された下痢、剖検所見 (腺胃部粘膜の糜爛もしくは肥厚、剥離等)、病理組織学的所見 (胃及び回腸粘膜の糜爛) であり、当該試験の LOAEL は 175 mg(力価)/kg 体重/日であった。

(2) 生殖発生毒性試験

2 世代繁殖試験の知見はないが、強制経口投与により実施されたラット又はウサギを用いた器官形成期投与試験の成績が利用できると考えられる。ラットの器官形成期投与試験では、1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群で、母動物で軟便、胚胎児に早期吸収胚の

増加及び骨化遅延が認められたことから、NOAEL は母動物、胎児ともに 700 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。また、ウサギの器官形成期投与試験では、いずれの用量においても母動物及び胎児に投与による影響は認められないことから、NOAEL は母動物及び胎児に対して最高用量である 420 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。ラット及びウサギに催奇形性は認められなかった。最も低い NOAEL はウサギの母動物及び胎児に対する 420 mg(力価)/kg 体重/日であった。

(3) 遺伝毒性/発がん性試験

遺伝毒性試験については、復帰突然変異試験、DNA 損傷試験及び突然変異試験では陰性の結果であった。また、げっ歯類を用いた優性致死試験、小核試験のいずれも陰性の結果であったことから、ホスホ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る。

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、本剤のラット及びイヌへの 182 日間投与試験において明らかな細胞障害性及び増殖性を示唆する毒性学的影響は得られていない。

以上のことから、ホスホマイシンは遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられる。

(4) 毒性学的 ADI について

ホスホマイシンについては、遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられることから、ADI の設定は可能であると考えられた。

報告されている毒性試験において、最も低い NOAEL 及び LOAEL はラットの 35 日間亜急性毒性試験で得られた 175 mg(力価)/kg 体重/日であり、ADI を設定するに際してはこの LOAEL を採用するのが適当であると考えられた。

慢性毒性試験は実施されていないが、35 日間及び 182 日間亜急性毒性試験で得られた毒性影響に大きな差はなく、投与期間が延長されたことにより増強された影響は認められなかった。また、182 日までの試験で観察された毒性は軽度であり、重篤な毒性は認められなかった。

2 世代繁殖試験は実施されていないが、ラット及びウサギの器官形成期投与試験において催奇形性は認められておらず、母動物の生殖能への影響は認められていない。

以上のことから、ADI を設定するに当たっては、35 日間亜急性毒性試験（ラット）の結果が LOAEL であることから NOAEL へ変換すること、週 7 日ではなく週 6 日の投与であったこと及び慢性毒性/発がん性試験を欠くことについて、追加の安全係数を 10 とすることにより十分な安全性を見込むことができると考えられる。

したがって、ホスホマイシンの毒性学的 ADI は、35 日間亜急性毒性試験（ラット）の LOAEL である 175 mg(力価)/kg 体重/日に、安全係数として種差 10、個体差 10 及び追加の 10 の 1,000 を適用し、0.175 mg/kg 体重/日と考えられた。

2. 微生物学的影響について

微生物学的影響については、VICH ガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が、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）

から得られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

MICcalc は 0.004397 mg/mL、細菌が暴露される分画はヒトの投与試験において 500 mg(力価)を投与後 24 時間の尿中回収率は約 16.4 %であったことを根拠に 84 %、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.004397 \text{ (mg/mL)} *1 \times 220 *2}{(1-0.16) *3 \times 60 *4} = 0.01919 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1 : 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限値

*2 : 結腸内容物 (g)

*3 : 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (ヒトにおける経口投与試験で投与量に対する尿中の排泄率約 16.4 %の知見をもとに推定した。) (参照 39)

*4 : ヒト体重 (kg)

と算出された。

3. ADI の設定について

ホスホマイシンについては、遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられることから ADI を設定することが可能である。

毒性学的試験において得られた最も低い LOAEL は、ラットにおける 35 日間亜急性毒性試験の 175 mg(力価)/kg 体重/日であった。この知見から ADI を設定するにあたっては、種差 10、個体差 10、35 日間亜急性毒性試験 (ラット) の結果が LOAEL であることから NOAEL へ変換すること、週 7 日ではなく週 6 日の投与であったこと及び慢性毒性/発がん性試験を欠くことによる追加の 10 の安全係数 1,000 を適用し、毒性学的 ADI は 0.175 mg/kg 体重/日と考えられる。

一方、微生物学的 ADI は 0.019 mg/kg 体重/日と設定され、毒性学的 ADI (0.175 mg/kg 体重/日) よりも低い値であることから、ADI を設定するにあたっては 0.019 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。

4. 食品健康影響評価について

以上より、ホスホ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。

ホスホマイシン 0.019 mg /kg 体重/日

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

〈別紙 1：検査値等の略称〉

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ADI	一日摂取許容量
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	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロースナトリウム
Glu	グルコース
Hb	血色素量
Ht	ヘマトクリット値
InP	無機リン
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
Rf 値	Relative to Front Value
sER	滑面小胞体
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
UA	尿酸
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

〈参照〉

1. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム:2-①ホスホマイシンの化学 (未公表)
2. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 動物用ホスミシン S (静注用) 別添資料:5 参考資料② (未公表)
3. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 動物用ホスミシン S (静注用) 別添資料:1 (未公表)
4. ホスミシン®細粒 40%、農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品等データベース http://www.nval.go.jp/asp/asp_showDetail_DR.asp?argeCode=3200
5. 水産用ホスミシン®10%、農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品等データベース http://www.nval.go.jp/asp/asp_showDetail_DR.asp?argeCode=3181
6. 動物用ホスミシン S (静注用)、農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品等データベース http://www.nval.go.jp/asp/asp_showDetail_DR.asp?argeCode=3193
7. ホスホマイシン系抗生物質製剤 ホスミシン®錠 250、ホスミシン®錠 500、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報 http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/780009_6135001F1029_1_09.pdf
8. ホスホマイシン系抗生物質製剤 ハロスミン®カプセル 500、ハロスミン®ドライシロップ 400、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報 http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/730128_6135001M2040_2_05.pdf
9. ホスホマイシン系抗生物質製剤 イソラマイシン静注用 0.5 g、イソラマイシン静注用 1 g、イソラマイシン静注用 2 g、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報 http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/530169_6135400F1043_1_01.pdf
10. ホスホマイシン系抗生物質製剤 ホスミシン®S 静注用 0.5 g、ホスミシン®S 静注用 1 g、ホスミシン®S 静注用 2 g、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報 http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/780009_6135400F1051_1_04.pdf
11. ホスホマイシン系抗生物質製剤 ホスミシン®S 耳科用 3%、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報 http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/780009_1325703Q1036_1_01.pdf
12. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム:10-① (未公表)
13. 明治製菓株式会社. 補足資料 動物用ホスミシン S (静注用):10-⑤ (未公表)
14. 明治製菓株式会社. 補足資料 動物用ホスミシン S (静注用):10-⑥ (未公表)
15. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム:10-② (未公表)
16. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム:10-③ (未公表)

17. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 10-④ (未公表)
18. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 10-⑤ (未公表)
19. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 13-① (未公表)
20. 明治製菓株式会社. 補足資料 動物用ホスミシン S (静注用) : 13-③ (未公表)
21. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 13-② (未公表)
22. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 13-③ (未公表)
23. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 4-① (未公表)
24. 明治製菓株式会社. 補足資料 動物用ホスミシン S (静注用) : 4-① (未公表)
25. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 5-① (未公表)
26. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 6-① (未公表)
27. 明治製菓株式会社. 補足資料 動物用ホスミシン S (静注用) : 6-② (未公表)
28. 明治製菓株式会社. 補足資料 動物用ホスミシン S (静注用) : 6-① (未公表)
29. 明治製菓株式会社. 補足資料 動物用ホスミシン S (静注用) : 6-③ (未公表)
30. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 6-② (未公表)
31. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 6-⑤ (未公表)
32. 明治製菓株式会社. 補足資料 動物用ホスミシン S (静注用) : 6-⑥ (未公表)
33. 明治製菓株式会社. 補足資料 動物用ホスミシン S (静注用) : 6-⑦ (未公表)
34. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 6-④ (未公表)
35. 明治製菓株式会社. 補足資料 動物用ホスミシン S (静注用) : 8-③ (未公表)
36. 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査
37. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 8-② (未公表)
38. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価資料 ホスホマイシンカルシウム : 8-① (未公表)
39. 川畑徳幸、佐々木武也、白羽弥右衛門. 外科領域における Fosfomycin-Ca 塩の臨床使用経験. *Chemotherapy*, 23(5), 1975, p.1880-1885