

(案)

動物用医薬品評価書

スペクチノマイシン

2017年5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	4
○ 食品安全委員会委員名簿	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	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験（ラット）	8
(2) 薬物動態試験（イヌ、単回経口投与）	10
(3) 薬物動態試験（牛）	11
(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）	22
2. 残留試験	23
(1) 残留試験（牛）	23
(2) 残留試験（乳）	26
(3) 残留試験（羊）	28
(4) 残留試験（豚）	29
(5) 残留試験（鶏）	31
(6) 残留試験（卵）	32
3. 遺伝毒性試験	32
4. 急性毒性試験	34
(1) 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ及びサル）	34
(2) 急性毒性試験（マウス及びラット）	36
(3) 急性毒性試験（鶏）	37
5. 亜急性毒性試験	38
(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）	38
(2) 28日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	38

(3) 32 日及び 39 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	38
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	39
(5) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	40
(6) 3 か月及び 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	40
(7) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	41
(8) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	42
(9) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	42
(10) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	42
6. 慢性毒性及び発がん性試験	42
7. 生殖発生毒性試験	43
(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)	43
(2) 生殖毒性試験 (マウス) <参考資料>	43
(3) 生殖毒性試験 (ラット) <参考資料>	44
(4) 発生毒性試験 (ラット)	44
(5) 発生毒性試験 (ラット)	45
(6) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料>	45
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料>	45
8. その他の試験	46
(1) 聴覚毒性試験 (ネコ) <参考資料>	46
(2) 聴覚毒性試験 (モルモット) <参考資料>	46
9. ヒトにおける知見	47
10. 一般薬理試験	47
(1) 薬理作用 (マウス、ウサギ及びカエル)	47
(2) 薬理作用 (特に中枢作用) (マウス、ラット及びウサギ)	48
11. 微生物学的影響に関する試験	51
(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	51
(2) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC②	51
(3) ヒト臨床分離菌に対する MIC	52
III. 国際機関における評価	54
1. JECFA における評価	54
2. EMEA における評価	54
IV. 食品健康影響評価	56
1. 毒性学的 ADI について	56
2. 微生物学的 ADI について	56
3. ADI の設定について	56
・表 43 JECFA、EMEA 及び食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会における無毒性量等の比較	58

- 別紙：検査値等略称 60
- 参照..... 62

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
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
2017年 5月 23日 第650回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2015年6月30日まで)	(2017年1月7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*）	吉田 緑
三森 国敏（委員長代理*）	山本 茂貴
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洵子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

* : 2012年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2016年9月30日まで)
今井 俊夫（座長*）
山中 典子（座長代理*）
荒川 宜親 菅井 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

* : 2015年10月1日から

〈第115回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

アミノグリコシド系抗生物質である「スペクチノマイシン」(CAS No.1695-77-8)について、スペクチノマイシンの試験資料(JECFA 及び EMEA の評価書、残留基準見直しに関する資料等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態(ラット、イヌ、牛、羊、豚及びヒト)、残留(牛、羊、豚及び鶏)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、サル及び鶏)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット、マウス及びウサギ)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* で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、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。

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を用いてADIを特定することが適当であると考えた。

微生物学的ADIは、VICHの算出式により0.053 mg/kg体重/日と算出され、スペクチノマイシンのADIを0.053 mg/kg体重/日と設定した。

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

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)

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)

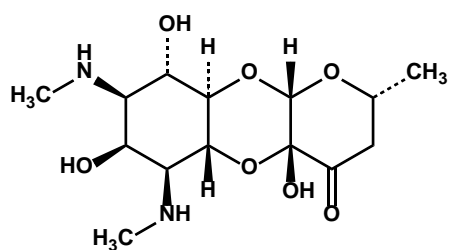
4. 分子式

$C_{14}H_{24}N_2O_7$ (参照 2)

5. 分子量

332.35 (参照 2)

6. 構造式



(参照 2)

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* から生産される。グラム陰性菌に対して高い抗菌活性が知られている。

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、単独で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)

日本では、2011年まで、動物用医薬品として鶏(採卵鶏を除く。)の呼吸器性マイコプラズマ病及び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、現在は承認されていない。ヒト用医薬品としては、淋菌感染症の治療薬(筋肉内注射用)として承認されている。

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)

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並びにスペクチノマイシン塩酸塩、硫酸塩及び二塩酸塩等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 (各投与後 24 時間) 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、糞には平均 44.6% (10~84%) が、尿には僅か 5.4% (4~7%) が検出された。組織中濃度は、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 0.12 µg eq/g)、腎臓(0.2~0.6 µg eq/g))。 (参照 3、5)

② 単回筋肉内投与

ラット (SD 系、4~5 週齢、雄 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)

表 1 ラットにおけるスペクチノマイシン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 (各投与後 24 時間) 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%) は尿に排泄され、糞には 1~24% が排泄された。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 3、5)

表 2 ラットにおける ^3H 標識スペクチノマイシン 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、 ^3H 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酸化的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代謝されて、トリチウム水が生じるが、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 標識した試験は、代謝試験として有効であると示唆された。(参照 5)

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 相は薬物の暴露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。投与薬物のごく少量が長期にわたって体内に残留することは、アミノグリコシド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、その機序にはリゾソ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。

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。

本試験で観察された β 相での短い $T_{1/2}$ と体内からの急速な薬物の消失は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 γ 相における長い $T_{1/2}$ 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り、投与後の血漿の採取期間が短かったりしたためと考えられた。(参照 6)

表 3 ラットにおけるスペクチノマイシン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 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	44.3 \pm 4.1	37.8 \pm 10.9
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	16.8 \pm 1.8	15.7 \pm 2.4
Vd (L/kg)	0.756 \pm 0.342	0.747 \pm 0.218
CL (L/h/kg)	0.602 \pm 0.069	0.649 \pm 0.103
MRT (h)	0.757 \pm 0.664	1.11 \pm 0.50
$T_{1/2\alpha}$ (h)		0.237 \pm 0.069
$T_{1/2\beta}$ (h)		0.754 \pm 0.372
$T_{1/2\gamma}$ (h)		19.5 \pm 9.0
f_e	0.553 \pm 0.144	
CL_{renal} (L/h/kg)	0.359 \pm 0.086	
E_{ratio}	1.00 \pm 0.29	

n=5 平均値 \pm 標準偏差

(2) 薬物動態試験 (イヌ、単回経口投与)

イヌ (ビーグル種、性別不明、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濃度が投与 24 時間後まで経時的に測定された (検出限界不明) (定量範囲 6.25~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

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} は

それぞれ 21.6 又は 80.23 $\mu\text{g/mL}$ 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)

(3) 薬物動態試験 (牛)

① 単回筋肉内投与

牛 (ホルスタイン種、体重 150 kg、去勢雄牛 1 頭/時点) 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、薬物動態試験が実施された。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 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牛では、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。尿又は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牛でも、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の総放射活性の投与量に対する割合は、投与後 24 時間では 6.7%、72 時間では 5.8% であった。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、差し引き投与量の 3.4 及び 2.5% (平均 2.9%) が、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)

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/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/日) し、薬物動態試験が実施された。供試牛は最終投与 6 時間、3 日又は 7 日後に剖検した。投与量の大半は最終投与後 24 時間以内に尿に排泄され、投与量の 78% が最終投与 7 日後までに回収された。最終投与 6 時間後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度が最高値であった (投与量の約 1~1.5%)。組織中濃度は最終投与 3 日後では有意に低下し (投与量の 0.3~0.6%)、7 日後には更に低下していた (投与量の 0.1~0.3%)。(参照 3)

③ 単回静脈内又は筋肉内投与

子牛 (ホルスタイン種、性別不明、6 頭/群又は 12 頭/群) にスペクチノマイシン (20 mg/kg 体重) を単回静脈内投与 (6 頭) 又は筋肉内投与 (12 頭) し、薬物動態試験が実施された。静脈内投与群では、血漿中濃度は速やかに上昇後、速やかに下降し、 $T_{1/2}$ は 1~2.5 時間程度であった。筋肉内投与群でも、血漿中濃度は速やかに上昇した (T_{max} 0.1~0.8 時間)。 $T_{1/2}$ は 1~2 時間程度であった。(参照 3)

④単回静脈内又は筋肉内投与（単剤）、反復筋肉内投与（混合剤）

牛（ホルスタイン種、体重 496.0～560.0 kg、雌 4 頭/群(静脈内投与群：乳房炎非り患牛、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りに患した 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スペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界：血清 3 µg/mL、乳汁 5 µg/mL）。

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 時間ごとに 3 回筋肉内投与（15 mg/kg 体重(スペクチノマイシンとして 10 mg/kg 体重)）し、同様に血清及び乳汁中スペクチノマイシン濃度を測定した。

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。

静脈内投与群での血清中 C_0 の平均値は 67.2 µg/mL、 $T_{1/2}$ の平均値は 1.01 時間であった。血清中スペクチノマイシン濃度は速やかに低下し、投与 6 時間後では検出されなかった。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。筋肉内投与群では、血清中 C_{max} の平均値は約 55 µg/mL、 $T_{1/2}$ は 3 時間、投与 8 時間後では検出されなかった。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 6 又は 7 時間後では検出されなかった。

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スペクチノマイシン濃度の初回投与後 3～4 時間における測定結果を表 5 に示した。

血清中スペクチノマイシン濃度がほぼ一定に維持されている間、各分房毎の乳汁中スペクチノマイシン濃度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）

表 4 牛におけるスペクチノマイシン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)	$T_{1/2}$ (h)	K_D (一次消失速度 定数(%/h))	V_D (体重当たりの 分布容積の割 合(%))
1	58.8	0.83	83.4	33.2
2	70.5	1.10	63.0	29.4
3	62.6	0.86	85.8	28.6
4	77.0	1.27	54.5	26.8
平均値	67.2	1.01	71.6	29.5

表5 牛におけるスペクチノマイシン/タイロシン混合剤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			
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
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)

⑤単回静脈内又は筋肉内投与（混合剤）、反復筋肉内投与（混合剤）

牛（品種及び性別不明、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 回筋肉内投与した試験（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 では、牛 6 頭を A 群と B 群に 3 頭ずつ無作為に割り当て、クロスオーバー試験を実施した。まず、A 群には静脈内投与、B 群には筋肉内投与し、14 日間の休薬期間後、A 群には筋肉内投与、B 群には静脈内投与した。

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 ± 3.10 µg/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 µg/mL³、単回筋肉内投与で 0.28 µg/mL³ であった。単回筋肉内及び静脈内投与後の AUC は等しく、筋肉内投与した場合のスペクチノマイシンのバイオアベイラビリティは 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、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 時間ごと、残りの 4 回は 24 時間ごとに投与した。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

³ 参照 5 に記載されている単位は µg/g

した。

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)

⑥反復皮下投与

牛（品種及び性別不明、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、薬物動態試験が実施された。最終投与 1、5、10 及び 15 日後に組織を採取し、各時点まで尿及び糞も採取した。

排泄物及び組織における放射活性の回収率を表 6 に、組織中放射活性濃度を表 7 に示した。

排泄物中放射活性の 90%以上は最終投与後 24 時間以内に検出された。血漿中濃度における 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 LC-MS 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%未満であった。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。腎臓におけるスペクチノマイシンの割合は、総放射活性の 6.6~15.3%の範囲であり、肝臓では最高でも総放射活性の 4.2%以下であった。なお、筋肉及び脂肪中残留濃度は非常に低いことから、代謝物のプロファイリングや同定は困難であったが、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)

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

⑦単回静脈内、筋肉内又は皮下投与

牛(ホルスタイン種、7週齢、雄6頭)に、³H 標識スペクチノマイシンを単回筋肉内、静脈内又は皮下投与(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、投与ごとに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時のバイオアベイラビリティは100%以上と算定された。(参照11)

表8 牛における³H 標識スペクチノマイシン単回静脈内、筋肉内又は皮下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 _{1/2β} (h)	T(h) ^a	F(%)
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

a: MRT(平均滞留時間)と推察される。

(4) 薬物動態試験(羊)

①単回静脈内又は筋肉内投与(a)

羊(アワシ種、体重51~62 kg、雌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C₀は平均70.5 μg/mL、T_{1/2}は平均1.10時間であった。血清中濃度は速やかに低下し、6時間後で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 6 又は 5 時間後では検出されなかった。(参照 3、7、10)

表 9 羊におけるスペクチノマイシン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)	T _{1/2} (h)	K _D (一次消失速度定数(%/h))	V _D (体重当たりの分布容積の割合(%))
1	68.5	0.88	78.7	34.2
2	73.0	1.25	55.4	28.7
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 (b)

羊 (品種不明、1~1.5 歳、雌 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、同様に血清中濃度を測定した。

静脈内又は筋肉内投与後の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。C_{max} は静脈内投与では 281 µg/mL、筋肉内投与では 32 µg/mL であり、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} はそれぞれ約 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バイオアベイラビリティは約 80%で、他の薬物動態試験の牛及び羊における筋肉内投与時のバイオアベイラビリティ (104~118%) に比べてやや低値であった。(参照 12)

表 10 羊におけるスペクチノマイシン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} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	T _{1/2} (h)	T _{1/2\alpha} (h)	T _{1/2\beta} (h)	MRT (h)	F (%)
静脈内投与	281.32 ± 26.71 ^a	/	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
a : C₀($\mu\text{g/mL}$)の値

③単回静脈内又は筋肉内投与（混合剤）

羊（品種及び性別不明、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 により血漿中スペクチノマイシン濃度を測定した（検出限界 0.1 $\mu\text{g/g}$ ）。血液を経時的（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 羊におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤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} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	F (%)
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の推移は、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バイオアベイラビリティは 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みられなかった。（参照 11）

(5) 薬物動態試験 (豚)

①単回筋肉内又は経口投与

豚 (品種不明、8~10 週齢、雄 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、尿へ僅か 5%しか排泄されなかったことから、経口投与時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、筋肉内投与の場合では投与量の大部分 (58.38%⁴) が尿に排泄された。また、組織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、主な不純物 2 種類のうち、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有率は、投与薬物では 3.5%、尿では 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 3、5、13)

⁴ 参照 5 では「55.4%」と記載されている。

表 12 豚における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における薬物分布及び残留量に占めるトリチウム水の割合 (%)

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
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
合計	65.88		87.07	

②混餌投与（混合剤又は単剤）

豚（品種、性別及び頭数不明）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、薬物動態試験が実施された。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）

③混餌投与（混合剤）

豚（品種及び性別不明、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、薬物動態試験が実施された。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未満であった。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）

表 13 豚におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤 7 日間混餌投与後の消化管、血漿及び排泄物中濃度 (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 (結腸前部)	32.2	19.7
大腸 (結腸後部)	28.7	33.2
糞	52.4	49.4
尿	1.9	1.9
血漿	—	< 0.03

n=4 — : 測定せず

④単回筋肉内投与 (a)

豚 (品種不明、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、薬物動態試験が実施された。T_{max} は 0.5 時間、C_{max} は 52 µg/mL であった。T_{1/2} は約 1.78 時間であった。血漿中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)

⑤単回筋肉内投与 (b)

豚 (品種及び性別不明、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薬物動態試験が実施された。各投与間には 2 週間の休薬期間を設けた。血液は、各投与後 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)

表 14 豚におけるスペクチノマイシン塩酸塩又は硫酸塩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 (µg·h/mL)	C _{max} (µg/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 (品種、性別及び頭数不明) 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、薬物動態試験が実施された。投与量の大半は 12 時間以内に尿に排泄された。

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)

⑦投与方法不明 (混合剤) <参考資料⁵>

豚 (品種、性別及び頭数不明) 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)) を投与⁶し、薬物動態試験が実施された。血漿中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。投与後 8 時間の血漿において、スペクチノマイシンが主たる抗菌活性を示した。(参照 5)

(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⁷した場合は、血清中濃度は投与約 1 時間後に最高値に達し、スペクチノマイシン 4 g (約 60 mg/kg 体重) の場合は約 2 時間後に最高値に達した。血漿中 $T_{1/2}$ の平均値は約 2 時間であった。ヒトでのみかけの分布容積は 10～13 kg⁸であった。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、脊髄液への分布はみられなかった。(参照 3)

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 時間ごとの投与量を 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は、尿中排泄濃度は 1,000 µg/mL に達し、投与量の 100%が 48 時間以内に尿に排泄された。(参照 7)

健常なヒト (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スペクチノマイシン濃度を測定した (検出限界不明)。血液及び尿は、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 に、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 µg/mL であった。

尿中濃度は、投与 1 時間後で最高値 7,086 µg/mL を示した。投与後 6 時間までの尿中

⁵ 投与方法が不明であることから、参考資料とした。

⁶ 投与期間の記載なし

⁷ 筋肉内注射と推察される。

⁸ L (リットル) と推察される。

回収率は平均 45.5%であった。(参照 4)

表 15 ヒトにおけるスペクチノマイシン単回筋肉内投与後の血清中濃度 (µg/mL)

被験者	投与後時間 (h)				
	0.5	1	2	4	6
1	47	79	100	79	28
2	21	34	29	25	17.5
3	106	120	52	37	13.6
4	70	94	88	45	19.5
5	145	130	90	43.5	22
平均値	77.8	91.4	71.8	45.9	20.1

表 16 ヒトにおけるスペクチノマイシン単回筋肉内投与後の尿中濃度 (µg/mL) 及び総回収量 (mg)

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	
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	
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	
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	
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	
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 30.0	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

(7) 代謝 (ヒト、牛及び豚)

スペクチノマイシンは、ヒトでは投与量の 70~100%は投与後 48 時間以内に尿に未

変化体として排泄された⁹。(参照 3)

スペクチノマイシン投与後のヒトの尿のバイオオートグラフィーにおいて、供試された 3 検体に、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(参照 4) ことから、スペクチノマイシン投与後のヒトの尿には未変化体しか検出されないと推測される¹⁰。

動物におけるスペクチノマイシンの代謝については、牛の尿を LC-MS により測定した結果、8 種類の代謝物が検出され、そのうちの 1 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)

豚の尿には投与薬物に含まれる 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。スペクチノマイシンの投与後、尿で未同定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)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

① 単回筋肉内投与¹¹

牛 (ホルスタイン種、性別不明、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 17 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)

表 17 牛における ³H 標識スペクチノマイシン単回筋肉内投与後の組織中総放射活性濃度 (µg 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。

⁹ 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。

¹⁰ 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。

¹¹ [II.1. (3) ①]と同一の試験

②反復筋肉内投与

牛（品種及び性別不明、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濃度を測定した。

結果を表 18 に示した。

なお、脂肪の残留濃度は、いずれの時点でも定量限界（0.25 µg/g）未満であった。（参照 11）

表 18 牛におけるスペクチノマイシン二塩酸塩 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
投与部位	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（品種及び性別不明、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濃度を測定した（検出限界 0.1 µg/g）。

結果を表 19 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。筋肉及び脂肪では投与 7 日後には検出されなかった。投与部位では投与 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）

表 19 牛におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤 6 回筋肉内投与後の組織中濃度 (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 (a)

牛（品種及び性別不明、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、組織中総放射活性濃度及びHPLCにより未変化体の残留濃度を測定した。

結果を表20に示した。（参照11）

表20 牛における³H 標識スペクチノマイシン5日間皮下投与後の組織中総放射活性濃度（ $\mu\text{g eq/g}$ ）及び未変化体濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

組織	総放射活性濃度（ $\mu\text{g eq/g}$ ）				未変化体濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）			
	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 (b)

牛（品種及び性別不明、6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により組織中濃度を測定した（定量限界0.10 $\mu\text{g/g}$ ）。

結果を表21に示した。肝臓中濃度は、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。脂肪中濃度は、いずれの時点においても定量限界未満であった。

表21 牛におけるスペクチノマイシン5日間皮下投与後の組織中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

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 $\mu\text{g/g}$

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、(ii) HPLC 及び (iii) ³H 標識体の総残留濃度の測定による結果について検討された。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高くなく、定量限界は約4 $\mu\text{g/g}$ であった。このため、バイオアッセイで分析できた試料は、投与1日後の腎臓並びに投与1日及び5日後の肝臓のみであった。HPLCによる未変化体の残留濃度に対す

るバイオアッセイによる残留濃度の比は、腎臓では投与 1 日後に 0.986 であったが、肝臓では投与 1 日後に 5.61、投与 5 日後に 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、肝臓でみ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と考えられたが、抗菌活性は未変化体の抗菌活性の 10%未満であった。したがって、肝臓の残留濃度は ^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)

⑥反復皮下投与 (c)

⑤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ことから、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（品種及び性別不明、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濃度を測定した。採取した試料の残留濃度の HPLC 又はバイオアッセイによる測定値及びバイオアッセイと HPLC の測定値の比を表 22 に示した。

腎臓の測定値の比は 0.89~0.97 であったことから、腎臓の残留濃度の測定に HPLC 法を用いること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ことから、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、⑤の試験結果と一致していた。なお、本試験において、筋肉の残留濃度はバイオアッセイの感度を下回ったことから、HPLC で測定したところ、最終投与 1、2、3、5 及び 10 日後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 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 11)

表 22 牛におけるスペクチノマイシン 5 日間皮下投与後の組織中濃度 ($\mu\text{g/g}$)

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 NA : 算出せず

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。

(2) 残留試験 (乳)

①反復筋肉内投与 (a)

牛（品種不明、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濃度は HPLC で測定した（定量限界 0.2 µg/mL）。

結果を表 23 に示した。

最終投与後 5 回目の搾乳（最終投与 3 日後の朝の搾乳）では 定量限界未満となり、最終投与後 7 回目の搾乳（最終投与 4 日後の朝の搾乳）には検出されなかった。（参照 5）

表 23 牛におけるスペクチノマイシン 3 日間筋肉内投与後の乳汁中濃度（µg/mL）

採材日	残留濃度	
	朝	夕
投与開始前日	検出されず ^g	検出されず
投与開始 1 日目	採取されず	1.26±0.288
投与開始 2 日目	2.14±0.894	2.82±0.897
投与開始 3 日目	3.03±0.745	2.62±0.820
最終投与 1 日後	2.8±0.581	1.67±0.411
最終投与 2 日後	0.48±0.376	0.34±0.168
最終投与 3 日後	< 0.2 ^a	< 0.2 ^a
最終投与 4 日後	検出されず ^g	検出されず
最終投与 5 日後	検出されず ^g	検出されず

n=6 定量限界：0.2 µg/mL

a：6 例中 2 例で定量限界相当

②反復筋肉内投与 (b)

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/回、3 回/日（30 mg/kg 体重/日））した。乳汁中スペクチノマイシン濃度を測定¹²した（定量限界 0.10 µg/mL）。

結果を表 24 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濃度は定量限界未満であった。（参照 11）

表 24 牛におけるスペクチノマイシン二塩酸塩製剤 5 日間筋肉内投与後の乳汁中濃度（µg/mL）

対象試料	最終投与後時間 (h)		
	12	24	48
乳汁	1.59 (0.89～2.11)	0.45 (0.21～0.90)	0.14 (0.13～0.16)

n=8（最終投与後 48 時間 n=4） 定量限界：0.10 µg/mL

¹² 測定法の記載なし

(3) 残留試験 (羊)

①反復筋肉内投与

羊 (品種及び性別不明、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、14及び18日後に試料を採取して組織中濃度を測定¹³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25に示した。(参照11)

表25 羊におけるスペクチノマイシン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、性別不明、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濃度を測定した (定量限界 0.04 µg/g)。

結果を表26に示した。(参照11)

表26 羊におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤3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)			
	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

¹³ 測定法の記載なし

(4) 残留試験 (豚)

①単回筋肉内又は経口投与¹⁴

豚 (品種不明、8~10 週齢、雄 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た。

結果を表 27 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)

表 27 豚における 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中総放射活性濃度 (µg 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 (品種及び性別不明、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濃度を測定した (定量限界: 腎臓及び肝臓 0.5 µg/g、脂肪/皮膚 0.25 µg/g、筋肉 0.3 µg/g)。

結果を表 28 に示した。スペクチノマイシンの平均摂取量は、投与開始後の 12 時間ごとでは 29.1 mg/kg 体重、終了時の 12 時間ごとでは 25.0 mg/kg 体重に相当した。(参照 11)

表 28 子豚におけるスペクチノマイシン二塩酸塩 5 日間飲水投与後の組織中濃度 (µg/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 µg/g、脂肪/皮膚 0.25 µg/g、筋肉 0.3 µg/g

¹⁴ [II.1. (5) ①]と同一の試験

③混餌投与（混合剤）

豚（品種及び性別不明、体重 31.2±7.2 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、1 日、3 日、7 日及び 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%）及び尿（7.2%）であった。

結果を表 29 に示した。

混餌投与後の残留濃度は低値であり、この結果は本投与経路におけるスペクチノマイシンのバイオアベイラビリティが低い（約 10%）ことを示した。（参照 11）

表 29 豚におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤 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	最終投与後時間又は日数				
	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（品種及び性別不明、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¹⁵（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）

⑤単回筋肉内投与

豚（品種及び性別不明、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濃度を測定した（定量限界 0.1 $\mu\text{g/g}$ ）。

結果を表 30 に示した。（参照 11）

¹⁵ 投与期間の記載なし

表 30 豚におけるスペクチノマイシン塩酸塩又は硫酸塩単回筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/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 µg/g

⑥反復筋肉内投与 (混合剤)

豚 (品種及び性別不明、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濃度を測定した (検出限界 0.02 µg/g)。

結果を表 31 に示した。(参照 5)

表 31 豚におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン混合剤 7 日間筋肉内投与後の腎臓中濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間 (h)			
	12	24	48	96
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、性別及び日齢不明、6羽/時点) にスペクチノマイシンを飲水投与¹⁶ (2g/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濃度を測定した (検出限界 1 µg/g)。腎臓の測定には、2羽分の腎臓を1つの試料とした。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)

②飲水投与 (混合剤)

鶏 (肉用種、性別不明、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、最終投与 0 時間、6 時間、12 時間、1 日、2 日、4 日及び 8 日後に組織を採取して、HPLC によりスペクチノマイシン濃度を測定した (定量限界 0.1 µg/g)。各組織は、2羽分を1つの試料として測定した。

¹⁶ 投与日数の記載なし

結果を表 32 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)

表 32 鶏におけるリンコマイシン/スペクチノマイシン可溶性粉末 7 日間飲水投与後の組織中濃度 (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
脂肪付き皮膚	2.9	1.7	1.3	0.7	0.5	0.2	0.3

n=6 定量限界 : 0.1 µg/g

(6) 残留試験 (卵)

産卵鶏 (品種、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濃度を測定した (検出限界 2 µg/mL)。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。(参照 5、11)

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 33 に示した。

表 33 スペクチノマイシンの遺伝毒性試験

試験	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i> 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	3
	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、 TA100、TA102、 TA1535	250 ~ 2,000 µg/plate (± S9)	陰性	3
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	100 ~ 5,000 µg/plate (± S9)	陰性	3

	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 (<i>hprt</i> 座位)	100 ~ 1,000 µg/ml (±S9)	陰性	3
		マウスリンパ腫細胞 L5178Y <i>Tk</i> ^{+/+}	0.5 ~ 5.0 mg/ml (±S9)	陰性	3
	不定期 DNA 合成(UDS)試験	ラットリンパ球	100 ~ 3,000 µg/ml	陰性	3
		ラット肝細胞	10 ~ 3,000 µg/ml	陰性	3
	染色体異常試験	CHO 細胞	1,270 ~ 5,060 µg/ml	陰性	3
		ヒトリンパ球	9.8 ~ 5,000 µg/mL (±S9)	陰性	3
CHO 細胞		スペクチノマイシン硫酸塩として 43.75 ~ 5,000 µg/mL (-S9 は 20 時間培養、+S9 は 2 時間処理後洗って 18 時間培養)	陰性	3、16	
		スペクチノマイシン硫酸塩として 201.8 ~ 5,000 µg/mL (-S9 は 44 時間培養、+S9 は 2 時間処理後洗って 42 時間培養)	陰性		
<i>in vivo</i>	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 体重、 単回腹腔内投与、 投与 24、48 ^a 及び 72 ^a 時間後に観察	陰性	3、17	

		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、750、1,500、 3,000 mg/kg 体重、 2 日間腹腔内投与 (投与間隔24時間で 半量ずつを2回)、 最終投与 6 及び 24 時間後に観察	陰性	3、18
--	--	-----------------------	--	----	------

a : 対照群及び 2,500 mg/kg 体重/日投与群のみ

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、*in vitro* 及び *in vivo* で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は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

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 34 に示した。(参照 3、7)

表 34 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

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)	毒性所見	参照
マウス			経口； 塩酸塩		>20,000		3
		雌	経口； 塩酸塩		10,000		3
			腹腔； 塩酸塩		>3,800		3
	10		腹腔； 硫酸塩	2,000、2,500、 3,200、4,000、 5,000	3,577		3、7
	10		腹腔； 硫酸塩	2,000、2,500、 3,200、4,000、 5,000	3,867		3、7

	10	/	腹腔； 塩酸塩	2,500～10,000 (7濃度)	5,724	投与量 6,300 mg/kg 体重以上で 投与後の沈 うつや死亡 前の痙攣	3、7
	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 後の沈うつ や死亡前の 痙攣	3、7
	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 後の軽度の 沈うつや死 亡前の痙攣	3、7
	10	/	静脈； 塩酸塩	800、1,000、 1,250、1,600、 2,000	1,022	/	3、7
	/	/	静脈； 塩酸塩	/	>2,000	/	3
	/	雌	静脈； 塩酸塩	/	2,500	/	3
	/	雄	静脈； 塩酸塩	/	2,850	/	3
ラ ット	5	/	経口； 硫酸塩	2,000、2,500、 3,200、4,000、 5,000	>5,000	/	3、7
	新生児 10	/	皮下； 硫酸塩	1,600～5,000 (6濃度)	>5,000	投与量 5,000 mg/kg 体重で10例 中2例死亡	7
	成熟 5	/	皮下； 硫酸塩	4,000、5,000	>5,000	/	7

	2(低用量)及び 5(高用量)		腹腔; 塩酸塩	5,000、10,000	>5,000		3、7
ウサギ			脳槽; 塩酸塩		5		3
ネコ			静脈; 塩酸塩		400		3
イヌ			経口; 塩酸塩		1,000		3
			静脈; 塩酸塩		800		3
	2		経口; 硫酸塩	260		毒性徴候 なし	7
	2		経口; 遊離塩基	270		毒性徴候 なし	7
	2		経口; 硫酸塩	200 (塩基当量)		毒性徴候 なし	7
サル			経口; 塩酸塩		>500		3

(2) 急性毒性試験 (マウス及びラット)

マウス (ddY 系、体重 19~24 g、雌雄各 10 匹/群) 及びラット (Wistar 系、体重 91~116 g、雌雄各 10 匹/群) 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、筋肉内又は経口の 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 35 に示した。(参照 14)

表 35 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)		毒性所見
		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 36 に示した。(参照 7)

表 36 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

品種	日齢	羽数/ 投与 群	投与量 (mg/kg 体重)	毒性所見
卵用種	成鶏	8	12,500、20,000、 32,000(混合剤塩基 として)	所見なし。
不明	初生雛	8	5,000、8,000、 12,500、20,000、 32,000(混合剤塩基 として)	所見なし。
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)

JECFA は、本試験における 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、本試験における NOAEL を最高用量の 3,000 mg/kg 体重/日と判断した。

(2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁷>

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

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/日投与群の雄では体重増加抑制がみられた。血液学的検査及び臓器重量にも投与の影響はみられなかった。病理組織学的検査では投与部位に若干の炎症反応がみられた。(参照 3)

(3) 32 日及び 39 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁸>

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) に生理食塩水に溶解したスペクチノマイシン塩酸塩 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/週) 又は 39 日間腹腔内投与 (0、50、200、400 又は 700 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

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響はみられなかった。

体重については、筋肉内投与群の 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。

血液学的検査については、筋肉内投与群の RBC、Hb 及び Ht に対照群と比較して低下がみられた。腹腔内投与群では、700 mg/kg 体重/日投与群に Ht の低下がみられた。

血液生化学的検査については、筋肉内投与群の全投与群の雄で、血清 Chol の低下がみられた。500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で AST の有意な上昇がみられ、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た。

尿検査については、筋肉内投与群の 250 mg/kg 体重/日以下投与群でケトン体が検出

¹⁷ 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

¹⁸ 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

された。

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群の 200 mg/kg 体重/日以上投与群で腎の灰色化及び腎皮質の肥厚がみられた。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がみられた。

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、腹腔内投与群では 700 mg/kg 体重/日投与群で肝臓及び脾臓に、筋肉内投与群では全投与群で副腎に重量増加がみられた。

病理組織学的検査については、筋肉内投与群では肝臓及び腎臓に、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/日以上投与群及び腹腔内投与群の 200 mg/kg 体重/日以上投与群で、主部（尿細管近位部の曲部）尿細管上皮の肥大及び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。

肝臓については、筋肉内投与群の 100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞の軽度の肥大がみられ、500 mg/kg 体重/日投与群では空胞変性がみられ、雌では壊死がみられる例もあった。腹腔内投与群では、700 mg/kg 体重/日投与群で肝漿膜の一部に重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限局していた。

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、同投与群で、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、間質への好中球及び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）

（4）90 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁹＞

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。

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。

血液生化学的検査においては、投与群で Glu、血清尿酸値及び血清 TP の上昇が顕著

¹⁹ 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ことから、参考資料とした。

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の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）

（5）3 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料²⁰＞

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、亜急性毒性試験が実施された。

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及び精巣重量の減少がみられたが、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 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）がやや低下した。

JECFA は、本試験での NOEL を 300 mg/kg 体重/日とした。（参照 3、7）

（6）3 か月及び 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料²¹＞

ラット（Wistar 系、5 週齢、雌 15 匹/群）に、生理食塩水に溶解したスペクチノマイシン二塩酸塩水和物を 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。

血液生化学的検査については、投与 3 か月後では 100 mg/kg 体重/日投与群に Glu 及び血清 Chol の低下並びに BUN の上昇がみられた。投与 6 か月後では 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

²⁰ 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

²¹ 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

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、投与 3 及び 6 か月後に 100 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査については、肝臓では投与 3 及び 6 か月後に肝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、同時に脂肪変性を来している例もみられた。

腎臓では、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群で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 か月後に尿細管上皮の空胞変性が目立ち、壊死もみられた。また、下部尿細管内には、尿円柱も目立った。

副腎では、投与 3 及び 6 か月後に投与量と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、対照群及び投与群で投与 6 か月後に脾臓及び尿細管上皮にヘモジデリン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)

(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 週間経口投与 (0、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) し、予備試験が実施された。

試験期間中、用量依存性の嘔吐及び軟便以外の毒性所見はみられなかった。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みられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では軽度の慢性大腸炎がみられた。3,000 mg/kg 体重/日投与群では回腸及び結腸に軽度の炎症がみられた。

上述の予備試験の結果に基づき、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 日間経口投与 (0、100、250、500、750 又は 1,000 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) し、亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 37 に示した。

血液生化学的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。(参照 3)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1,000 mg/kg 体重/日投与群で軟便の増加がみられたことから、本試験の NOAEL を 750 mg/kg 体重/日と判断した。

表 37 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

(8) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料²²>

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、流涎及び口渇がみられたが、対照群及び 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、高用量の点滴液量及び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、血液生化学的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)

(9) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料²³>

イヌ (ビーグル種、雌雄各 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 日間経口投与 (0、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) し、亜急性毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、間欠的な下痢及び軟便がみられた。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) とした。(参照 3)

(10) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料²⁴>

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

試験期間中、血液生化学的検査で異常はみられなかった。臨床所見では、跛行及び投与部位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で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。対照群及び投与群で血清 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)

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、利用可能な試験成績はない。

なお、JECFA 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

²² 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

²³ 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ことから、参考資料とした。

²⁴ 非経口投与による試験であることから、参考資料とした。

施された全ての遺伝毒性試験が陰性であること及び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、発がん性試験は必要ないと判断した。(参照 3)

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 匹及び雄 10 匹/群) にスペクチノマイシンを混餌投与 (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。

親動物では、いずれの世代においても体重増加及び摂餌量に投与群と対照群で差はみられなかった。

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、F_{1b} 動物の一部に肝細胞の腫大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並びに分娩時生存 F_{3b} 及び F_{3c} 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) がみられた。200 mg/kg 体重/日投与群では、F_{1b} 動物の一部に肝細胞の腫大及び肝細胞質中の好塩基性凝集物がみられた。

JECFA は、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の F_{1b} 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/日とした。(参照 3、7、21)

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/日と判断した。児動物については、200 mg/kg 体重/日以上投与群の F_{1b} 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、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と判断した。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/日と判断した。

(2) 生殖毒性試験 (マウス) <参考資料²⁵>

マウス (ICR 系、6~8 週齢未経産雌、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 日に腹腔内投与 (0、400 又は 1,600 mg/kg 体重/日) し、生殖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。

母動物の体重増加に投与の影響はみられず、胎児については、着床数、死胚率、生存胎児の体重、性比、内臓及び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

²⁵ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

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 (3.5%) 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及び眼瞼開裂の発生頻度に投与量との相関がみられなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。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。

以上の成績から、著者は、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/日投与しても、胎児に対する発育抑制作用及び致死作用はみられず、催奇形作用はないと考えた。(参照 3、22)

(3) 生殖毒性試験 (ラット) <参考資料²⁶>

ラット (JCL:SD 系、13~14 週齢未経産雌、対照群及び 1,600 mg/kg 体重/日投与群各 21 匹、400 mg/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、生殖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、対照群との比較において有意差は認められなかった。着床数、死胚率、性比等については、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/日投与群で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尾椎骨の化骨数は、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。児動物の発育については、400 mg/kg 体重/日投与群の雄で分娩時の児動物の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、著者は、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ないと考えた。(参照 23)

(4) 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。

²⁶ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

母動物には大きな影響はなく、胎児の内臓にも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)

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/日と判断した。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、本試験の 10 倍用量設定で実施された[II. 7.(5)]においては、本所見はみられなかったことから、本試験の最高用量の 300 mg/kg 体重/日と判断した。

(5) 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、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みられなかった。胎児数、黄体数、生存胎児数、吸収胚数、死亡胎児数及び着床数について投与の影響はみられなかった。骨格及び内臓の異常について投与の影響はみられなかった。(参照 3)

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/日と判断した。

(6) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料²⁷>

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、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。

JECFA は、本試験での NOEL を 100 mg/kg 体重/日とした。(参照 3、7)

(7) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料²⁸>

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 日からの摂餌量減少及び投与開始に伴う急激な体重減少がみられ、

²⁷ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

²⁸ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

600 mg/kg 体重/日投与群の 1 例では胆汁排泄によって腸内細菌叢が変化したこと起因したと推察される死亡がみられた。

上述の予備試験の結果に基づき、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。投与群にみられた投与初期の毒性徴候は摂餌量減少及び体重減少であった。300 mg/kg 体重/日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形態には投与による影響はみられなかった。

JECFA 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变化、すなわち、主にグラム陽性の腸内細菌叢がアミノグリコシド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であると考察している。（参照 3、7、24）

8. その他の試験

（1）聴覚毒性試験（ネコ）〈参考資料²⁹〉

ネコ（品種及び性別不明、3 匹/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でも、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軽度な炎症反応がみられただけであった。（参照 3、7）

（2）聴覚毒性試験（モルモット）〈参考資料³⁰〉

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 体重/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。投与開始前及び投与開始後 1 回/週実施した 20 KHz から 500 Hz 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みられなかった。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来すことはなかった。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に対する毒性は極めて弱いことが明らかとなった。（参照 25）

²⁹ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

³⁰ 非経口投与の試験であることから、参考資料とした。

9. ヒトにおける知見

スペクチノマイシンの臨床試験において、単回投与³¹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、まれではあるが、アナフィラキシー反応の報告がある。(参照 3)

健常なヒト（男性、15名）にスペクチノマイシンを21日間筋肉内投与（8g/日(130mg/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。本試験における投与による影響は、投与部位の疼痛のみであった。(参照 3)

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みられなかった。(参照 26)

10. 一般薬理試験

(1) 薬理作用（マウス、ウサギ及びカエル）

マウス（dd 系、雄、体重約 18g）、ウサギ（品種及び性別不明、体重約 2.5kg）及びトノサマガエル（性別不明、体重約 30g）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 38 に示した。

スペクチノマイシンは、治療用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類似した作用を示した。したがって、スペクチノマイシンは薬理学的作用が少ない抗生物質と考えられた。(参照 27)

表 38 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

³¹ 筋肉内投与と推察される。

	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 : n 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 18g)、ラット (Wistar 系、主として雄) 及びウサギ (品種及び性別不明、成熟) 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 39 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、投与後尿量はやや増加の傾向を示し、高濃度で摘出子宮運動の抑制作用がみられたが、これらの用量は治療用量より高いことや、他の薬理試験の成績と考え合わせると、スペクチノマイシンは薬理的な作用が小さい抗生物質であると結論された。(参照 28)

表 39 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：運動量僅かに減少
	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	ウサギ(匹数不明)	静脈内	0、200、500	200、500：変化なし

	(背側海馬、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(各4例)	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、頻度やや抑制又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(匹数不明)	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匹、500 mg/kg 投与群5匹)	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匹、500 mg/kg 投与群5匹)	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

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 が調べられた。

結果を表 40 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 29、30)

表 40 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	MIC(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* に対するスペクチノマイシンの MIC が調べられた。

E. coli に対する MIC₅₀ は 7 µg/mL、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)

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 *Eubacterium* spp. に対する MIC が調べられた結果、*Bifidobacterium* spp. は 2~64 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いと MIC が 2 から 8 倍まで上昇したが、これらは予測された変動の範囲内であった。(参照 3)

ヒト腸内細菌叢の代表的菌種 *Bifidobacterium* spp.、*Eubacterium* spp.、*Bacteroides*

spp.、*Peptococcus* spp.及び*Fusobacterium* spp.に対するスペクチノマイシンのMICが調べられた。多くの菌種でMIC₅₀は50 µg/mLより高かったが、*Bifidobacterium* spp.ではMICの範囲が2~32 µg/mLであった。*Bifidobacterium* spp.に対するMICの最頻値は、本菌の接種濃度³²10⁶では16 µg/mLで、接種濃度10⁴では8 µg/mLであった。(参照 3)

(3) ヒト臨床分離菌に対するMIC

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。結果を表41に示した。

MIC₅₀及びMIC₉₀ともに31.2 µg/mL以下の比較的感受性の高い菌種は*Klebsiella* spp.及び*Enterobacter* spp.であった。(参照 31)

表 41 スペクチノマイシンのヒト臨床分離株に対するMIC

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> spp.	33	62.5	62.5	15.6~125

—：供試菌株数10株未満のため、算定せず

米国ミシガン州内の病院、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42に示した。

MIC₅₀及びMIC₉₀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.、*Citrobacter koseri*、*Enterobacter* spp.、*Haemophilus influenzae*及び*Klebsiella pneumoniae*であった。(参照 3、32)

³² 単位はCFUと推察される。

表 42 スペクチノマイシンのヒト臨床分離株に対する MIC

菌種名	株数	MIC($\mu\text{g/mL}$)		
		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
Group A <i>Streptococcus</i> spp.	10	16	16	16~32
Group B <i>Streptococcus</i> spp.	10	64	64	64
<i>Acinetobacter</i> 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、*Bacteroides fragilis* で 25~138 $\mu\text{g/mL}$ 、*B. melanogenicus* で 8~13 $\mu\text{g/mL}$ 、*Clostridium perfringens* で 64~>128 $\mu\text{g/mL}$ 及び *C. ramosum* で 16~64 $\mu\text{g/mL}$ であった。(参照 3)

Ⅲ. 国際機関における評価

1. JECFA における評価

JECFA は、1994 年にスペクチノマイシンを評価した。

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。

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及び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、発がん性試験は必要ないと判断した。

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、F_{1b} 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。

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 は特定しなかった。

スペクチノマイシンのヒト腸内細菌叢に対する影響を検討するため、多数の細菌の *in vitro* での MIC の成績が評価に用いられた。ヒト腸内細菌叢の代表的な嫌気性菌である *Bacteroides* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Eubacterium* spp. 及び *Clostridium* spp. の MIC を調べた試験では、多くの菌で MIC₅₀ が 50 µg/mL 以上であった。*Bifidobacterium* spp. の MIC の範囲は 2～32 µg/mL であり、他菌より感受性が高かったことから、本菌の接種濃度 10⁶ における MIC の最頻値である 16 µg/mL を用いて、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³³と設定した。(参照 3、33)

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{16 (\mu\text{g/mL})^a \times 150 (\text{g})^b}{1^c \times 1^d \times 60 (\text{kg})^e} = 40 \mu\text{g /kg 体重/日}$$

a : *Bifidobacterium* spp. に対する MIC の最頻値

b : 糞便量

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面に「1」を適用

d : 多様な菌種に関する MIC が利用可能であることに加え、調査した集団間の MIC の変動が低度であることが最近の知見から示唆されていることから、安全係数に「1」を適用

e : ヒト体重

2. EMEA における評価

EMEA は、1996 年に最初の評価を実施した。

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 の設定は行われなかった。

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

³³ 現在は、0.04 mg/kg 体重/日とされている。

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、F_{1b}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菌のMICの試験では、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、本菌の接種濃度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0.04 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 34)

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{16 (\mu\text{g/mL})^{\text{a}} \times 150 (\text{g})^{\text{b}}}{1^{\text{c}} \times 1^{\text{d}} \times 60 (\text{kg})^{\text{e}}} = 40 \mu\text{g /kg 体重/日}$$

- a : *Bifidobacterium* spp.に対するMICの最頻値
- b : 糞便量
- 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に「1」を適用
- d : 多様な菌種に関するMICが利用可能であることに加え、調査した集団間のMICの変動が低度であることが最近の知見から示唆されていることから、安全係数に「1」を適用
- e : ヒト体重

2000年に再評価を実施した。

微生物学的ADIについて新たな算定式を適用した結果、微生物学的ADIは0.04 mg/kg 体重/日であり、変更はなかった。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口投与による90日間亜急性毒性試験におけるNOEL 50 mg/kg 体重/日に、混合剤を使用した試験であることを考慮した安全係数200を適用し、保守的な毒性学的ADIとして0.25 mg/kg 体重/日とした。(参照 35)

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{16 (\mu\text{g/mL})^{\text{a}} \times 1^{\text{b}}}{1^{\text{c}} \times 150 (\text{mL})^{\text{d}}} \times \frac{1}{1^{\text{e}} \times 60 (\text{kg})^{\text{f}}} = 40 \mu\text{g /kg 体重/日}$$

- a : *Bifidobacterium* spp.に対するMICの最頻値
- b : MIC₅₀のモデルに感受性が高い*Bifidobacterium* spp.が使用されており、プラスミド耐性の証拠もないことから、安全係数に「1」を適用
- c : *in vitro* 又は *in vivo* での発育が異なるデータはなく、更に高い数値の安全係数を適用する理由がないことから、安全係数に「1」を適用
- d : 糞便量
- e : 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に「1」を適用
- f : ヒト体重

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 時間後には投与された放射活性の大半が糞へ排泄又は消化管内に滞留し、尿へは僅か約 5%しか排泄されなかった。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。

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* で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。

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を用いて 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。

$$\text{ADI} = \frac{0.0144 \text{ (mg/mL)}^a \times 220^b}{1^c \times 60^d} = 0.053 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a : 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

b : 結腸内容物の量 (g)

c : 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

d : ヒトの体重 (kg)

3. ADI の設定について

以上から、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。

表 43 JECFA、EMEA 及び食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EM(E)A	肥料・飼料等 専門調査会
ラット	28 日間 亜急性 毒性	0、200、500、1,000、 2,000、3,000 (スペ クチノマイシンと して) 強制経口投与	— (記載なし)	— (記載なし)	3,000 投与による影響 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	100 300 以上:血液生 化学的検査値の 変化	100 300 以上:血液生 化学的検査値の 変化	— (設定せず)
	3 世代 生殖毒 性	0、100、200、400 (スペクチノマイ シンとして) 混餌投与	100 200 以上:肝臓の 病理組織学的所 見	100 200 以上:肝臓の 病理組織学的所 見	100 200 以上:肝臓の 病理組織学的所 見
	発生毒 性試験	0、100、300 (スペ クチノマイシン二 塩酸塩として) 胃内投与	— (記載なし)	— (記載なし)	300 投与による影響 なし
		0、100、300、1,000、 3,000 (スペクチノ マイシンとして) 強制経口投与	— (記載なし)	— (記載なし)	3,000 投与による影響 なし
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) 経口投与	750 1,000 : 軟便の増 加	750 1,000 : 軟便の増 加	750 1,000 : 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) 経口投与	100 1,000 : 間欠的な 下痢と軟便	100 1,000 : 間欠的な 下痢と軟便	— (設定せず)

毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)	— (設定せず)	0.25 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) 安全係数 : 200	— (設定せず)
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	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)	0.04	0.04	0.053
微生物学的 ADI 設定根拠資料	最も高い感受性を示した腸内細菌 <i>Bifidobacterium</i> spp. に対する MIC の最頻値 : 16 µg/mL	最も高い感受性を示した腸内細菌 <i>Bifidobacterium</i> spp. に対する MIC の最頻値 : 16 µg/mL	ヒト腸内細菌叢分離菌の MIC ₅₀ から得られた MIC _{calc} : 14.4 µg/mL
ADI (mg/kg 体重/日)	0.04	0.04	0.053

〈別紙：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
CL	全身クリアランス
CL _{renal}	腎クリアランス
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品審査庁
E _{ratio}	腎排泄比率
F	バイオアベイラビリティ (生物学的利用率)
FDA	米国食品医薬品局
f _e	尿中に排泄される未変化体の割合
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	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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th Edition. 2004
3. JECFA: Spectinomycin: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series 33. 1994
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
5. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/6. 1994
6. Madhura DE, Lee R, and Meibohm B: Pharmacokinetic profile of spectinomycin in rats. Pharmazie 2013; 68: 675-676
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)
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)
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)
10. Ziv G and Sulman FG: Serum and milk concentrations of spectinomycin and tylosin. Am J Vet Res 1973; 34 (3): 329-333
11. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/11. 1994
12. Radi AM: Pharmacokinetics and bioavailability of spectinomycin in sheep. Suez Canal Vet Med J 2012; 17(2): 161-169
13. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Roof RD and Jaglan PS (1993): Amounts of Tritiated 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. (非公表)
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
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
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. Technical Report No.7228-91-007 (非公表)

17. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Evaluation of U-18409E in the Micronucleus Test in Polychromatic Erythrocytes of the Bone Marrow of CD-1 Mice. Technical Report No. 7228-91-010 (非公表)
18. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): The Micronucleus Test with Trobicin(U-18409AE). Technical Report No.0013-81-7263-005 (非公表)
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 dihydrochloride pentahydrate の慢性毒性に関する研究 Jpn J Antibiot 1976b; 29 (1): 55-60
20. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): U-18409AE(Trobicin): A 3 month Intramusclar Toxicology Study of Dogs. Technical Report No. 5401-69-7263-018 (非公表)
21. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): A three-generation reproduction study in rat-A-25683-Final Report. Hazleton Laboratories Report of Project 375-129 (非公表)
22. 勝矢珉雄、斉藤千春、平野公子: Trobicin (Spectinomycin dihydrochloride 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 (10): 14-23
23. 勝矢珉雄、斉藤千春、平野公子: Trobicin (Spectinomycin dihydrochloride 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 (10): 24-33
24. 厚生労働省提出資料(Upjohn 社 社内資料): Trobicin: Effect of Pregnancy of the New Zealand White Rabbit. Technical Report No. 7263-73-7263-007 (非公表)
25. 秋吉正豊、矢野三郎、池田 剛: Spectinomycin の聴器毒性 Jpn J Antibiot 1976; 29 (9): 771-782
26. ファイザー株式会社: トロビシン 筋注用 2g. 医薬品インタビューフォーム 2010 年 10 月改訂 (改訂第 3 版) ;1-37
27. 荒谷春恵、山中康光、大西黎子、大成功、山崎義之、蔵田元二: Spectinomycin に関する薬理学的研究 J Antibiot Ser. B 1966; 15 (5): 350-353
28. 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 の一般薬理作用、特に中枢作用について Jpn J Antibiot 1976; 29 (9): 30-35
29. 食品安全委員会: 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影響についての調査
30. 食品安全委員会: 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影響についての調査
31. Washington JA and Pauline K WY: In vitro antibacterial activity of spectinomycin. Antimicrob Agents Chemother 1972; 2 (6): 427-430
32. Zurenko GE, Yagi BH, Vavra JJ and Wentworth BB: In vitro antibacterial activity of trospectomycin (U-63366F), a novel spectinomycin analog. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32 (2): 216-223
33. JECFA: Spectinomycin: Evaluation of certain veterinary drug residues in food.

The forty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Technical Report Series 1995; 851: 22-25

34. EMEA: Spectinomycin: Committee for veterinary medicinal products summary report (1) 1996
35. EMEA: Spectinomycin (cattle, pigs and poultry): Committee for veterinary medicinal products summary report (3) 2000