

(案)

動物用医薬品評価書

ホスホマイシン

2009年1月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

頁

○審議の経緯
○食品安全委員会委員名簿
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿
○要約
I. 評価対象動物用医薬品の概要
1. 用途
2. 有効成分の一般名
3. 化学名
4. 分子式
5. 分子量
6. 構造式
7. 開発の経緯
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）
(1) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca、ラット）
(2) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca、ラット・ウサギ・イヌ）
(3) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca、イヌ）
(4) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca、牛）
(5) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca、牛、消化管）
(6) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca、ブリ①）
(7) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca、ブリ②）
2. 残留試験
(1) 残留試験（ホスホマイシン Ca、牛）
(2) 残留試験（ホスホマイシン Na、牛・乳汁）
(3) 残留試験（ホスホマイシン Ca、ブリ①）
(4) 残留試験（ホスホマイシン Ca、ブリ②）
3. 急性毒性試験
(1) 急性毒性試験（ホスホマイシン Ca）
(2) 急性毒性試験（ホスホマイシン Na）
4. 亜急性毒性試験
(1) 35 日間亜急性毒性試験（マウス）
(2) 35 日間亜急性毒性試験（ラット）
(3) 35 日間亜急性毒性試験（ウサギ）
(4) 182 日間亜急性毒性試験（ラット）
(5) 182 日間亜急性毒性試験（イヌ）
5. 慢性毒性/発がん性試験
6. 生殖発生毒性試験
(1) 器官形成期投与試験（ラット）
(2) 器官形成期投与試験（ウサギ）

(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)	
(参考 4) 器官形成期投与試験 (ウサギ・静脈内投与)	
7. 遺伝毒性試験	
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)	
(2) 臨床分離菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (ヒト由来)	
8. 一般薬理試験	
(1) 中枢神経系に及ぼす影響	
(2) 末梢神経に及ぼす影響	
(3) 循環器系・呼吸器系に及ぼす影響	
(4) 腎機能に及ぼす影響	
(5) 平滑筋に及ぼす影響	
(6) 消化管輸送能に対する影響	
(7) ガラス玉排泄能に対する影響	
(8) 胃液分泌に対する影響	
(9) 胃粘膜に対する影響	
(10) 抗原性に関する検討	
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	
(2) 生殖発生毒性試験	
(3) 遺伝毒性／発がん性試験	
(4) 毒性学的 ADI について	
2. 微生物学的影響について	
3. ADI の設定について	
4. 食品健康影響評価について	
▪ 別紙 1 : 検査値等の略称	
▪ 参照	

〈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0913010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 |

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭(委員長)
寺尾 允男(委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭(委員長)
見上 彪(委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2006年12月21日から)

見上 彪(委員長)
小泉 直子(委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1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

(2008年4月1日から)

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

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

4
5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ホスホマイシン

7 英名：Fosfomicin

8
9 3. 化学名

10 CAS (No.23155-902-4)

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

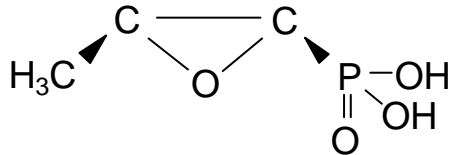
12
13 4. 分子式

14 ホスホマイシン：C₃H₇O₄P

15
16 5. 分子量

17 ホスホマイシン：138.06

18
19 6. 構造式



22 7. 開発の経緯

23 ホスホマイシンは、*Streptomyces fradiae*、*S.viridochromogenes* 及び *S.wedmorensis*
24 の培養により産生あるいは合成により製造される抗生物質で、広い抗菌スペクトルと殺菌
25 的作用を有し、他の抗生物質と交差耐性が認められない。ホスホマイシンは、エポキシプ
26 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、遊離の状態不安
27 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
28 照 1、2：ホスホマイシン Ca 2-①、ホスホマイシン Na 5 参考資料②)

29 ホスホマイシンカルシウム (以下ホスホマイシン Ca と表記) は経口剤として、ホスホ
30 マイシンナトリウム (以下ホスホマイシン Na と表記) は注射剤として使用される。日本
31 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
32 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
33 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
34 医薬品としても、それぞれ経口投与剤及び注射剤や点鼻薬として使用されている。(参照
35 3~6：ホスホマイシン Na 添付資料 1、日本医薬品集 2007、動物用医薬品データベース、
36 添付文書記載病名集 Ver.2.0)

1 なお、使用禁止期間は、牛の飼料添加剤、飲水添加剤は食用に供するためにと殺する前
 2 57 日間、牛の注射剤は食用に供するためにと殺する前 5~7 日間あるいは、牛乳は食用に
 3 供するために搾乳する前 48 時間、スズキ目魚類は食用に供するために水揚げする前 15 日
 4 間とされている。(参照 2、5：ホスホマイシン Na 参考資料② 動物用医薬品データベー
 5 ス)

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
 7 る。

9 II. 安全性に係る試験の概要

10 1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）

11 (1) 薬物動態試験（ホスホマイシン Ca、ラット）（参照 7：ホスホマイシン Ca 10-①）

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 及び³H
 13 標識ホスホマイシン Ca を懸濁液（0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶
 14 液による）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
 15 に血液、尿、皮膚試料及び各組織を採取し、生物検定バイオアッセイ及び放射能測定に
 16 より各試料中濃度を定量することにより吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。
 17 また、Everted sac 法により *in vitro* における消化管吸収についても検討した。

18 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
 19 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。
 20 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
 21 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 時間後に急激な減少
 22 が認められた。

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

25 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
 26 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。

27 表 1 組織及び尿中平均放射活性分布・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	

29 *: 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

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

1 局在性を示すパラメーターである。

2
3 *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
4 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
5 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
6 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。

7 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
8 中ホスホマイシン量は生物検定と放射能測定とでよく一致した。また、投与後 3 時間の
9 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
10 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。

11
12 **(2) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca、ラット・ウサギ・イヌ) (参照 8 : ホスホマイ**
13 **シン Na 補足資料 10-⑤)**

14 ラット (Wistar 系、雄)、ウサギ (雌雄、系統不明) 及びイヌ (雑種、雌) に約 17 時
15 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
16 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 (0.5 %カル
17 ボキシメチルセルロースナトリウム水溶液による)、ウサギ及びイヌには水溶液及び懸濁
18 液を投与した。経時的に血液、尿、糞を採取し、微生物学的定量法 (円筒平板法) で各試
19 料中濃度を定量することにより吸収、分布、排泄について検討した。

20 ラット (5 匹/群) のホスホマイシン Ca 単回経口投与 (20 及び 40 mg(力価)/kg 体重)
21 後、72 時間までの尿及び糞中排泄率を表 2 に示した。

22 尿中排泄率は投与後 24 時間では 20 mg(力価)/kg 体重投与群の方が 40 mg(力価)/kg 体
23 重投与群より **明らかに有意**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
24 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
25 72 時間の糞中排泄率は **明らかに有意**に 40 mg(力価)/kg 体重投与群の方が高くなり、両排泄
26 率の合計は 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。

27
28 表 2 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

29 * : 有意差 (p<0.05) ** : 有意差 (p<0.01)

30
31 ウサギ及びイヌにホスホマイシン Ca (懸濁液・水溶液) を単回経口投与 (20 mg(力価)/kg
32 体重) 後の血清 C_{max} 及び投与後 10 時間の尿及び糞中排泄率を表 3 に示した。

33 ウサギ及びイヌを用いた試験では、血清 C_{max} 及び尿中排泄率が懸濁液より水溶液で投
34 与した方が高値を示し、吸収性がよいと考えられた。

1 表3 平均血清 C_{max} 及び投与後 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

2 ウサギ：懸濁液投与・n=4、水溶液投与・n=5

3 イヌ：懸濁液投与・n=8、水溶液投与・n=8

4 *：実測最高値

5

6 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
7 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。

8

9 (3) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca、イヌ) (参照 9：ホスホマイシン Na 補足資料
10 10-⑥)

11 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 製剤及び原
12 末を単回経口投与 (製剤と原末の約 10 日間間隔の交叉試験) した。経時的に血液、尿、
13 糞及び各組織を採取し、微生物学的定量法バイオアッセイ (円筒平板法) で各試料中濃度
14 を定量することとした。

15 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
16 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、実際の C_{max} は投与
17 1~2 時間に発現したと考えられた。

18 経時的な尿及び糞中排泄率を表 4 に示した。

19

20 表 4 原末及びドライシロップ剤投与 (20mg(力価)/kg 体重) 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

21 *：代謝ケージからの回収率

22

23 ホスホマイシン Ca の原末及びカプセル剤を経口投与 (500 mg(力価)/イヌ) した場
24 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
25 mg カプセル：33.2 µg/mL であった。経時的な尿及び糞中排泄率を表 5 に示した。

26 20 mg(力価)/kg 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。

27

28 表 5 原末及びカプセル剤投与 (500 mg(力価)/イヌ) 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 10 : ホスホマイシン Ca 吸排②)

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微生物学的定量法により検討した (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ーを表 6 及び表 7 に示した。

60 mg(力価)/kg 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 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 時間後に認められ、投与 48 時間後に定量限界未満となった。

表 6 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 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

1 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
 2 に全例が定量限界未満となった。

3

4 表 8 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

5

定量限界：0.5 µg/g 又は mL

6

※ 2 例とも定量限界未満の場合は<0.5 とした。

7

8 **(5) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca、牛、消化管) (参照 11：ホスホマイシン Ca 吸**
 9 **排③)**

10 牛 (ホルスタイン種、雌雄、2 頭/群) にホスホマイシン Ca を経口投与 (ホスホマイ
 11 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
 12 胃から直腸にいたる一定部位の内容物中濃度を微生物学的定量法 (円筒平板法) により
 13 検討した (定量限界：0.5 µg/g)。

14 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
 15 9 に示した。

16 第一胃から小腸 (回腸中央部) に至る上位では、いずれも投与 4 時間後に 100 µg/g
 17 前後の濃度となり、以後緩やかに減少した。盲腸より下位では、投与 8 時間後に 200 µg/
 18 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
 19 れ以下の濃度となった。

20

21 表 9 消化管内容物中ホスホマイシン濃度推移 (牛) (µg/g) n=2

部位	投与後時間 (h)			
	4	8	16	24
第 1 胃	169.0	19.3	0.9	1.3

	107.6	5.6	8.0	1.3
第2胃	8.3	22.6	1.2	1.6
	138.5	8.0	4.3	3.0
第3胃	186.1	48.0	3.2	<0.5
	138.3	10.2	20.6	1.6
第4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 µg/g

1
2
3 **(6) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca、ブリ①) (参照 12：ホスホマイシン Ca 吸排④)**

4 ブリ (当歳魚、7尾/群) にホスホマイシン Ca を強制経口投与 (20 及び 40 mg(力価)/kg
5 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
6 時間後) な血清及び各主要組織中ホスホマイシン濃度を微生物学的定量法バイオアッセ
7 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、
8 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
9 価)/ g)。

10 経時的な血清及び組織中平均ホスホマイシン濃度及び濃度推移の薬物動態パラメータ
11 を表 10 及び表 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
12 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
13 与 4 時間後以降いったん減少した後 8 時間後以降再度増加し、投与 10 又は 12 時間後に
14 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
15 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
16 未満を示す個体が多く、投与 10 及び 12 時間後に検出される個体が認められた (20 mg(力
17 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
18 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
19 投与群のみに投与 10 及び 12 時間後に検出される個体が認められた (3/7 例)。

20 各組織中濃度推移血清中薬物動態パラメータは 20 及び 40 mg(力価)/kg 体重投与群の
21 血清中 C_{max} (1.95 及び 4.75 µg(力価)/ mL) はそれぞれ投与 12 及び 4 時間後に認められ
22 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
23 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。
24

1 表 10 血清及び組織中平均ホスホマイシン濃度推移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

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)

3 *1：定量限界未満の値を 0.1 µg(力価)/mL として算出

4 *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。

5 *3：定量限界未満の値を 0.2 µg(力価)/g として算出

6 *4：<0.2 は全例が定量限界未満を示す。

8 表 11 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

10 (7) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca、ブリ②) (参照 13：ホスホマイシン Ca 吸排⑤)

11 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
12 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)
13 な血清及び各主要組織中ホスホマイシン濃度を微生物学的定量法により検討した (検出
14 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
15 価)/ g、肝臓及び腎臓-0.3 µg(力価)/ g)。

16 経時的な血清及び組織中平均ホスホマイシン濃度及び血清中濃度推移のパラメータを
17 表 12 及び表 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、
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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

1 状態であったため、胃からの早期吸収が少なく、(6)の試験で認められた初めのピーク
 2 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
 3 ぞれ 28.3 時間及び 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、
 4 AUC_{0-72 時間}はそれぞれ 150.0 及び 163.2 µg(力価)/mL・h と算出されることから、混餌投
 5 与でも吸収量に極端な差はないと考えられた。

7 表 12 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**
	筋肉*	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
	肝臓*	0.35	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	0.42	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3
	腎臓*	<0.3	0.48	1.57	1.18	2.19	3.05	1.84	0.42	<0.3	<0.3

8 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

9 *：7尾分を等量ずつプールして測定

10 **：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。

12 表 13 血清中ホスホマイシンの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 (0-72 時間) (µg(力価)/mL・h)
40	12	4.57	24.1	163.2

14 2. 残留試験

15 (1) 残留試験 (ホスホマイシン Ca、牛) (参照 15：ホスホマイシン Ca 残留性 13-①)

16 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
 17 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
 18 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
 19 界：0.5 µg(力価)/g 又は mL)。

20 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。

21 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
 22 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
 23 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) に認
 24 められたが、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
 25 なり最終投与 96 時間以降は定量限界未満となった。

1 表 14 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) ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は mL)

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

2 n=2 定量限界 : $0.5 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は mL

3
4 (2) 残留試験 (ホスホマイシン Na、牛・乳汁) (参照 16 : ホスホマイシン Na 補足資料
5 13-③)

6 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
7 連続静脈内投与 ($20, 60 \text{ mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重) を実施した。被験物質を頸静脈から投与し、
8 経時的 (乳汁 : 投与前、最終投与 11、24、35、48、59、72、83、96、107、120、131、
9 144、155、168 時間後、血漿 : 投与前、初回投与 5、10、30 分、1、2、3、5、7、10、
10 24 時間後) にホスホマイシンの乳汁及び血漿中濃度を 微生物学的定量法バイオアッセイ
11 により測定した (検出限界 : $0.05 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)。牛における経時的な乳汁中平均ホスホ
12 マイシン濃度を表 15 に示した。

13 $20 \text{ mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重投与群では、乳汁中平均ホスホマイシン濃度は最終投与 11 時間後
14 に平均 $0.16 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 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。
15 $60 \text{ mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重投与群では、最終投与 11 及び 24 時間後にそれぞれ平均 0.86 及び 0.14
16 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ が認められたが、最終投与 35 時間後には検出限界未満となった。

17
18 表 15 乳汁中平均ホスホマイシン濃度の推移 (牛) ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$) n=3

投与量 ($\text{mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 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	—

19 — : 検出限界未満が 2 時点続いたため、分析を省略 検出限界 : $0.05 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$

20
21 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。

22 $20 \text{ mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重投与群では、血漿中平均ホスホマイシン濃度は初回投与 5 分後に
23 C_{max} (平均 $86 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$) を示し、最初は急速に初回投与 3 時間後以降緩徐に減衰し、
24 初回投与 24 時間後には全例が検出限界未満となった。 $60 \text{ mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重投与群でも初
25 回投与 5 分後に C_{max} (平均 $212 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$) を示し、 $20 \text{ mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重投与群とほぼ
26 同様に減衰したが、初回投与 24 時間後にも低濃度 (平均 $0.21 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$) ながら残留が

1 認められた。

2

3 表 16 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

4 検出限界 : 0.05 μg(力価)/g

5

6 (3) 残留試験 (ホスホマイシン Ca、ブリ①) (参照 17 : ホスホマイシン Ca 残留性②)

7 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、
8 経時的 (投与前、投与 1、6、13、20、27、34 及び 41 日後) な血液及び各主要組織中
9 ホスホマイシン濃度を微生物学的定量法バイオアッセイにより検討した (検出限界 :
10 0.05 μg(力価)/g)。

11 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
12 マイシン濃度の推移を表 17 に示した。

13 最終投与 1 日後には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、
14 以下腎臓>肝臓>筋肉の順であった。最終投与 6 日後には、筋肉及び肝臓中ホスホマイ
15 シン濃度が検出限界未満となり、さらに、最終投与 13 日後には、全試料が検出限界未
16 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
17 与 27、34 及び 41 日後の試料については分析を省略した。

18

19 表 17 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

20 検出限界 : 0.05 μg(力価)/g

21 * : <0.05 は全例が検出限界未満を示す。

22 最終投与 27、34 及び 41 日後の検体については分析を省略。

23

24 (4) 残留試験 (ホスホマイシン Ca、ブリ②) (参照 18 : ホスホマイシン Ca 残留性 13-③)

25 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
26 体重/日) し、経時的 (投与前、投与 1、6、13、20、27 及び 34 日後) な血液及び各主
27 要組織中ホスホマイシン濃度を微生物学的定量法バイオアッセイにより検討した (検出
28 限界 : 0.05 μg(力価)/g)。

29 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

1 マイシン濃度の推移を表 18 示した。

2 最終投与 1 日後には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、
3 以下腎臓>肝臓>筋肉の順であった。最終投与 6 日後には、筋肉及び肝臓中ホスホマイ
4 シン濃度が検出限界未満となり、さらに、最終投与 13 日後には、全試料が検出限界未
5 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
6 与 27 及び 34 日後の試料については分析を省略した。

8 表 18 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)
9 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

10 検出限界：0.05 μg (力価)/g

11 * : <0.05 は全例が検出限界未満を示す。

12 最終投与 27、34 日後の検体については分析を省略。

13 3. 急性毒性試験

14 (1) 急性毒性試験 (ホスホマイシン Ca) (参照 19 : ホスホマイシン Ca 急性 4-①)

15 マウス (~~JCL~~ICR 系、4 週齢、雌雄各 10 匹/群) 及びラット (Wistar 系、5 週齢、雌
16 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
17 の急性毒性試験を実施した。

18 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。

19 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、呼吸数減少及
20 び自発運動減退等が認められた。マウス及びラットの死亡例は著しい体重減少の後の衰
21 弱死で、それぞれ投与 3~4 及び 2~3 日後に集中して認められた。皮下投与では、両動物
22 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
23 動減退、流涙、洗顔様運動及び嘔吐様運動が認められたが、皮下及び経口投与では死亡
24 例は認められなかった。病理組織学的検査では、腹腔内投与において投与による薬物の
25 局所刺激性と考えられる腹腔内諸臓器における癒着 をはじめとする種々の変化 (別の修
26 文案：『腹腔内諸臓器の癒着及び肝臓の肥大』) が認められた ~~のみであった~~。

27 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
28 (mg(力価)/kg 体重) n=10

動物 (系統、週齢)	投与経路	雄	雌
マウス	腹腔内	994 (937.7~1,053.6)	1,029 (954.5~1,109.3)

(JCL-ICR系、4週齢)	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

1
2 **(2) 急性毒性試験 (ホスホマイシン Na) (参照 20 : ホスホマイシン Na 補足資料 4-①)**

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

6 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。

7 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
8 転倒、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
9 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
10 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
11 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
12 動低下及び沈うつ状態が認められた。死亡例でも同様の症状を呈し、マウス及びラット
13 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
14 時間後に死亡したが、少数例では体重減を示し、それぞれ投与 2~4 日後及び投与 3~4
15 日後に衰弱死した。病理組織学的検査では、両動物の腹腔内投与群において投与による
16 薬物の局所刺激性及び考えられる肝臓と腎臓の癒着や被膜の癒着、肝臓辺縁部の肥厚が
17 認められた以外特記すべき変化は認められなかった。

18
19 表 20 ホスホマイシン Na のマウス及びラットにおける LD₅₀
20 (mg(力価)/kg 体重) n=10

動物 (系統、週齢)	投与経路	雄	雌
マウス (JCL-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)

21

22

4. 亜急性毒性試験

(1) 35 日間亜急性毒性試験 (マウス) (参照 19 : ホスホマイシン Ca 毒性 4-①)

マウス (JCL-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) が認められた。

一般状態では、著変は認められなかったが、1,400 及び 2,800 mg(力価)/kg 体重/日投与群に投与開始 3~82~7 日後より軟便を排出する個体が認められ、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開始 1110 日後より、雌では投与開始 2221 日後より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、盲腸部の膨満もしくは消化吸収不全が認められた。

臓器重量では、雄において、2,800 mg(力価)/kg 体重/日の脾臓の絶対及び比重量の減少、腎臓及び精巣の絶対重量の減少、~~脳の比重量の増加~~、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、~~腎臓(左)の絶対重量の減少~~、~~脳の比重量の増加~~、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、剖検で認められた回腸、盲腸部の膨満及び消化吸収不全に対応する所見は認められなかった。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変性萎縮及び円形細胞浸潤等 (~~2~3/40 例~~) が各群 1~3 例に認められ、~~700 及び~~ 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認められた雌において腎尿細管上皮の軽度の空胞化 (各 1/20 例) が認められたのみであった。

本試験において、抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる種々の変化が認められたが、350 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雌雄で認められた肝臓の絶対及び比重量の減少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、が認められたことから、本試験における NOAEL は雌雄で 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 (マウス) で認められた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
2,800	<ul style="list-style-type: none">・ 体重増加抑制・ 脾臓の絶対及び比重量の減少・ 腎臓及び精巣の絶対重量の減少・ 脳の比重量の増加	<ul style="list-style-type: none">・ 体重増加抑制・ 胸腺の絶対及び比重量の減少・ 腎臓(左)の絶対重量の減少・ 脳の比重量の増加・ <u>肝臓の円形細胞浸潤</u>

	・軟便(雌雄不明)	
1,400 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例 ・回腸、盲腸の膨満 ・肝細胞の限局的な空胞変性萎縮及び円形細胞浸潤等 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例 ・肝細胞の限局的な空胞変性萎縮及び円形細胞浸潤等
700 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・回腸、盲腸の膨満、消化吸収不全 ・腎尿細管上皮の空胞化(1,400 除く。) 	
350 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓の絶対及び比重量の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓の絶対及び比重量の減少
175 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・回腸、盲腸の膨満、消化吸収不全(350 除く。)

- 1
- 2 ※血液学的検査、血液生化学的検査についてないので参考とすべきか。
- 3 (専門委員コメント：参考とすべきと考えます。)
- 4 (専門委員コメント：マウスの試験は血液量が少ないため、血液生化学的検査を行わな
- 5 い場合もあります)
- 6 (専門委員コメント：毒性影響と考えないものは表から削除してください)
- 7

8 **(2) 35 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 19 : ホスホマイシン Ca 毒性 4・①)**

9 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

10 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

11 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

12 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 ~~10、20、35~~ 9、19、

13 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

14 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。

15 死亡例は、いずれの投与群においても認められなかった。

16 一般状態では、~~著変は認められなかったが~~、各投与群に下痢が認められ、175 及び 350

17 mg(力価)/kg 体重/日投与群 (各 4~5/20 例) では投与開始 98 日後 頃より、700 及び 1,400

18 mg(力価)/kg 体重/日投与群 (各 3~4/20 例) では投与開始 3~52~4 日後 頃より、2,800 mg(力

19 価)/kg 体重/日投与群 (半数以上) では投与翌日より腹部膨満及び軟便排出が認められ、

20 試験終了時まで続いた。また、700~2,800 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、投与 2~3 分

21 後から 2~3 時間後まで、前肢又は後肢で前進をかくような行動が認められた。

22 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。

23 血液学的検査及び血液及び尿の生化学的検査では、雄において、700 mg(力価)/kg 体

24 重/日以下投与群で AST の増加と ALT の増加傾向及び BUN の減少、1,400 mg(力価)/kg

25 体重/日以上投与群で Alb 及び Glu の増加が認められた。雌においては、700 mg(力価)/kg

26 体重/日以上投与群で BUN の減少及び 1,400 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で T.Chol

27 の減少と AST、ALT の増加が認められた。

1 剖検では、全群を通じ軽度の盲腸の膨満、~~軟便の排出~~、腺胃部粘膜の軽度糜爛もしくは
2 は肥厚、剥離等が認められた。

3 臓器重量では、雄において、~~2,800 mg/kg 体重/日投与群の脳の絶対重量の減少、肝臓~~
4 ~~の比重量の増加~~、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、
5 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
6 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、~~175 mg/kg 体重/日以上~~
7 ~~投与群の精巣(右)の絶対重量の減少~~が認められた。雌においては、2,800 mg(力価)/kg
8 体重/日投与群の~~肝臓の絶対重量の増加、脳~~、心臓、脾臓及び腎臓の比重量の減少、1,400
9 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。

10 病理組織学的検査では、用量相関性はないが、各投与群で胃及び回腸粘膜の軽度の糜
11 爛と肺胞壁の軽度の肥厚が局所的に散見され(別の修文案：及び肺胞壁の軽度の肥厚が
12 雄では 175 mg(力価)/kg 体重/日以上、雌では 350 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で局所
13 に散見され)、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
14 1~2/40 例に認められたのみであった。

15 本試験において、抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる種々の変化が認めら
16 れたが、175 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雌雄でにおいて認められた下痢、盲腸の
17 膨満は抗菌性物質の腸内細菌叢に対する影響に伴う二次的变化と考えられたが、剖検所
18 見(腺胃部粘膜の糜爛もしくは肥厚、剥離等)、雄において盲腸の膨満、軟便の排出、精
19 巣(右)の絶対重量の減少、病理組織学的所見(胃及び回腸粘膜の糜爛)についてはホ
20 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、毒性影響と判断される及び肺
21 胞壁の肥厚が認められたことから、NOAEL は求められず、雌雄とも LOAEL は 175
22 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

23
24 ※雌の NOAEL を 175 mg/kg 体重/日、雄の NOAEL を 175 mg/kg 体重/日未満
25 (LOAEL 175 mg/kg 体重/日) とする御意見もあり。

26
27 ※原著では剖検で投与群に認められた毒性影響について、700 mg 以下の投与群では
28 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理組織学的検査において特定臓器に
29 対する毒性影響が推察される所見が認められなかったとして 700 mg 以下について
30 否定しているが、どのように判断するべきか。

31
32 (専門委員コメント：175 mg 以上で、対照群では認められない胃及び回腸粘膜の糜
33 爛が認められるので、上記のような結論になると思います。)

34 (専門委員コメント：胃や回腸の糜爛などの変化もあり、無視できないと思います。)
35

36 表 22 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	→脳の絶対重量の減少、肝臓の比重量の増加	・肝臓の絶対重量の増加並びに 脳、心臓、脾臓及び腎臓の比

		重量の減少
1,400 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • T.Chol の減少 • AST 及び ALT 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	<ul style="list-style-type: none"> • <u>前肢又は後肢で全身を搔くような行動 (雌雄不明)</u> • <u>肝臓の比重量の増加</u> • AST の増加 (700 以下) • ALT の増加傾向 (700 以下) • BUN の減少 (700 以下) 	<ul style="list-style-type: none"> • BUN の減少
350 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 副腎の絶対及び比重量の増加 	<ul style="list-style-type: none"> • 胃及び回腸粘膜の糜爛及び肺胞壁の肥厚
175 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 下痢、盲腸の膨満 (雌雄不明) • 腺胃部粘膜の糜爛もしくは肥厚、剥離等 (雌雄不明) • 盲腸の膨満 • 軟便の排出 • 精巣 (右) の絶対重量の減少 • 胃及び回腸粘膜の糜爛及び肺胞壁の肥厚 • <u>AST の増加 (700 以下)</u> • <u>ALT の増加傾向 (700 以下)</u> • <u>BUN の減少 (700 以下)</u> 	

1

2 (3) 35 日間亜急性毒性試験 (ウサギ) (参照 19 : ホスホマイシン Ca 毒性 4-①)

3 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
4 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
5 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、血清及び尿の生
6 化学的検査は経時的 (投与前、投与開始~~18、36~~17、35 日後) に実施し、最終投与翌日に
7 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。

8 死亡例は、いずれの投与群においても認められなかった。

9 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。

10 血液学的検査及び血液生化学的検査では、各投与群の投与開始~~18~~17 日後に UA、~~200~~
11 ~~mg(力価)/kg 体重/日投与群で投与開始 36 日に BUN、~~400 mg(力価)/kg 体重/日投与群で
12 投与開始~~18~~17 日後に Alb、及び投与開始~~36~~35 日後に T.Chol の増加がそれぞれ認められ
13 たが、いずれも軽微で用量依存性も明らかではなかった。尿の生化学的検査では著変は認
14 められなかった。

1 剖検及びでは、~~400 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 1/4 例にのみ軽度の左睪丸矮小が認め~~
2 ~~られ、~~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。その睪
3 丸に尿細管径の縮小及び精細胞の減少が認められたのみであった。

4 以上より、投与群に投与による明らかな変化著変が認められなかったことから、本試験
5 における NOAEL は 400 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

7 (4) 182 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 21 : ホスホマイシン Ca 慢性 5-①)

8 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
9 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)
10 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
11 液は最終投与翌日に採取、尿は経時的 (投与前、投与後 1 ヶ月毎投与開始後は 1 カ月毎)
12 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
13 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。

14 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/~~1020~~例、700 mg(力
15 価)/kg 体重/日投与群で 2/~~1020~~例、1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群で 3/~~1020~~例認めら
16 れたが、いずれも肺炎によるものであった。

17 一般状態では、著変は認められなかったが、350 mg(力価)/kg 体重/日以下投与群 (数例)
18 では投与 6 日後頃より軟便が認められ、投与開始 1413 日後頃より腹部の膨満及び下痢が
19 認められた。700 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群 (5~6/~~2040~~例) では投与開始3~42~3
20 日後頃より下痢が認められた。350 mg(力価)/kg 体重/日以下投与群ではこれらの症状は
21 約 1 カ月後にはほぼ消退したが、700 及び 1,400 mg(力価)/kg 体重投与群では少数例を除
22 いて試験終了時まで持続した。また、700 及び 1,400 mg(力価)/kg 体重投与群では投与 2~3
23 分後より前肢又は後肢で全身を搔くように動作し、5 分頃より前肢及び口の周辺をケージ
24 にこすりつけるように動作したが、2~3 時間後には消退した。

25 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。

26 血液学的検査、血清及び尿の生化学的検査では、175 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群に
27 おいて Ca の増加、さらに各投与群とも用量依存性は認められなかったが ~~WBC、175~~
28 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群では ALP の減少、1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群では
29 InP の増加が認められた。~~Na、AST 及び RBC の変化が散見された。~~尿の生化学検査で
30 は、著変は認められなかった。

31 剖検では、87.5 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 1 例の回腸に消化吸収不全が認められ、
32 175 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群においては、回腸及び盲腸部の膨満、~~消化吸収不全~~が
33 各群 6~8 例認められた。死亡例では、回腸及び盲腸部の膨満のほか肺炎が認められた。

34 病理組織学的検査では、1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 3/~~1020~~例にきわめて軽度
35 の肝細胞空胞変性が認められた。また、各投与群とも腎盂部に軽度の円形細胞浸潤及び肺
36 炎様病巣が散見された。

37 肝細胞の電子顕微鏡検査では、~~700 mg(力価)/kg 体重/日以下投与群ではミトコンドリア~~
38 ~~の増加、~~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、グリコーゲ
39 ンの蓄積及び空白部 (グリコーゲンの流出又は疎面小胞体 sER部) が認められた。

40 本試験において、抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる種々の変化が認めら

1 れたが、175 mg(力価)/kg 体重/日投与群で認められた Ca の増加及び ALP の減少につい
 2 ては毒性学的意義が乏しいと判断され、1,400 mg(力価)/kg 体重/日投与群で認められた
 3 では肝細胞の空胞変性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
 4 から、が認められたことから、87.5 mg(力価)/kg 体重/日投与群において下痢、ALP の
 5 減少、腎盂部に円形細胞浸潤及び肺炎様病巣が認められたことから、NOAEL は求めら
 6 れず、LOAEL は 87.5 700 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

7
 8 ※原著では 700 mg 以上の所見のみ毒性影響とみなしているがどのように判断すべきか。

9 (専門委員コメント：肝細胞でのミトコンドリア数の変化や ALP の変化も、考慮せ
 10 ざるを得ないと思います)

11 (専門委員コメント：用量相関性のある ALP の低下は 1,400 mg(力価)/kg 体重/日の
 12 みです。)

13
 14 ※700 mg/kg 体重/日以下投与群で認められたミトコンドリアの増加について原著では
 15 考察されていない。どのように扱うべきか。

16 (専門委員コメント：ミトコンドリアは 700 mg(力価)/kg 体重/日投与群まででは増加
 17 しているが、1,400 mg(力価)/kg 体重/日では減少している。電顕観察を対象群につい
 18 ても実施したのか不明。またミトコンドリアの増加の程度も不明。)

19
 20 ※「sER」は滑面小胞体と解釈してよろしいでしょうか。

21 (専門委員コメント：よいと思います。Plate3 の figure legend をご覧ください。)
 22

23 表 23 182 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"> ・肝細胞空胞変性 ・ミトコンドリアの減少 ・グリコーゲンの蓄積及び空白部 ・InP の増加 ・<u>ALP の減少</u>
700 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ミトコンドリアの増加（700 以下）
350 以上	
175 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ca の増加 ・回腸及び盲腸部の膨満、消化吸收不全 ・RBC の増加（350、1400 除き有意差あり）
87.5 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢 ・ALP の減少（700 除く） ・回腸の消化吸收不全（87.5 のみ） ・腎盂部に円形細胞浸潤及び肺炎様病巣

1 (5) 182 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 19 : ホスホマイシン Ca 毒性 4-①)

2 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
3 (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
4 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、
5 投与開始後は 1 カ月毎) 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。
6 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。また、肝臓及び腎臓
7 については電子顕微鏡を用いて観察した。

8 本試験における所見は以下のとおりであった。

9 全群において死亡例は認められなかった。

10 一般状態では、著変は認められなかったが、280 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、投
11 与開始 3~152~14 日後頃、560 mg(力価)/kg 体重/日投与群では投与開始 1817 日後頃ま
12 で、全例に水溶性下痢便の排出を認め、軟便に移行して試験終了時までその状態が続い
13 た。

14 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 280 及び
15 560 mg(力価)/kg 体重/日投与群に各 1 例ずつ認められたが、いずれも一過性であった。

16 ~~飲水量及び血液学的検査では、各投与群に変化は認められなかった。~~

17 血液学的検査及び血清生化学的検査では、両投与群で Ca 及び InP、560 mg(力価)/kg
18 体重/日投与群では AST 及び BUN の増加が認められた。尿の生化学的検査では、280
19 mg(力価)/kg 体重/日投与群で Cl の減少、560 mg(力価)/kg 体重/日投与群では Na の減少
20 が一過性に認められた。

21 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
22 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
23 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)
24 及び盲腸膨満 (1/3 例) が認められた。

25 病理組織学的検査では、全投与群を通じて 2、3 例の肺に軽度の線維増生が、局所的
26 には尿細管上皮細胞の軽度の腫大が認められたのみであった。

27 本試験において、抗菌性物質に感受性の高い動物種に認められる種々の変化が認めら
28 れたが、280 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で認められた下痢、体重増加抑制及び摂餌
29 量の減少、Ca 及び InP の増加、肝臓に黄色結節の散在、肝臓肥厚、腎臓うっ血、盲腸
30 膨満、肺に線維増生、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
31 と考えられることから、が認められたことから、NOAEL は設定できず、LOAEL は 280
32 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

33
34 表 24 182 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 ・ 肝臓肥厚、腎臓うっ血、腎臓萎縮、盲腸膨満

280 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢 ・体重増加抑制及び摂餌量の減少 ・Ca、InP の増加 ・尿中 Cl の減少 (280 のみ) ・肝臓に黄色結節の散在 (<u>280 のみ</u>)、肝臓肥厚、腎臓うっ血、盲腸膨満 ・肺に線維増生、尿細管上皮の腫大
--------	--

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 22 : ホスホマイシン Ca 特殊 6-①)

妊娠ラット (Wistar 系、10 週齢、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 を帝王切開して胎児 (F₁) を検査した。残りの 1/3 の妊娠ラットは自然分娩させて得た児動物 (F₁) の生後発育状態を観察し、生後 4 週の児動物 (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認められたが、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、各群一時的な対照群との差異が認められたのみであった。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が、後期吸収胚及び死亡胎児数、生存胎児の性比、胎児体重、胎児の外表、内臓及び内臓/骨格奇形の頻度に投与によ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。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。

なお、母動物の軟便については、抗菌性物質に感受性の高い動物種で認められる腸内細菌叢の変動に基づくものと考えられた。

以上より、本試験では母動物に投与に起因する影響は認められず、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、本試験における NOAEL は母動物で 1,400 mg(力価)/kg 体重/日、胎児に対してともに 700、1,400 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 22 : ホスホマイシン Ca 特殊 6-①)

妊娠ウサギ (日本白色種、12 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

1 て胎児 (F₁) を検査した。

2 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
3 は各群 1/7 例に認められた。

4 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
5 見に投与による影響は認められなかった。

6 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動物に投与による影響は
7 認められないことから、本試験におけるNOAEL は母動物及び胎児に対して 420 mg(力
8 価)/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

9
10 **(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 23 : ホ**
11 **スホマイシン Na 補足資料 6-②)**

12 ラット (Wistar 系、8~9 週齢、雄 20 匹雌 25 匹/群) を用いたホスホマイシン Na の
13 腹腔内投与 (0、125、250、750、1,500 mg(力価)/kg 体重/日) 試験において認められた
14 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
15 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
16 は 14 日間の交配終了後、雌は妊娠 20 日に剖検された。

17 親動物について、死亡例は、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雄 6/20 例、雌 3/25
18 例に認められた。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
19 とによる局所刺激性によるものと考えられた。1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雄にお
20 いて摂餌量の減少を伴う体重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
21 値が散見されたものの体重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
22 伴い増加傾向が認められ 750 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で顕著であった。雌にお
23 いては、交配前の期間では高値を示す傾向が認められたが妊娠期間中は各群同様であった。
24 剖検では、1,500 mg(力価)/kg 体重/日の雌雄に肺全葉の小結節散在、腹膜、腸間膜と他臓
25 器との癒着、肝肥厚及び被膜白濁が認められたが、死亡例での原因と同様通常静注剤とし
26 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
27 られた。1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群で交尾率の低値が認められたが、腹腔内適用に
28 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
29 められなかった。

30 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、
31 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
32 均体重に異常は認められなかった。外表異常は全く認められなかった。内臓異常として
33 750 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
34 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
35 られなかった。及び 750 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群において胸骨分節核化骨化遅延
36 が認められた。

37 以上より、本試験では 1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雌雄親動物に死亡、交尾率低
38 下等が認められ、胎児では 750 mg(力価)/kg 体重/日投与群において水腎症及び胸骨分節
39 骨化遅延が認められたことから、NOAEL は親動物に対して 750 mg(力価)/kg 体重/日、
40 胎児に対して 250 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

1
2 (専門委員コメント：1,500 mg/kg 体重/日投与群では妊娠雌が 5 匹しか得られていないの
3 で、胎児について十分な検討が行われていない。)

4
5 **(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 24：ホスホ**
6 **マイシン Na 補足資料 6-①)**

7 妊娠ラット (Wistar 系、10 週齢) の妊娠 7~17 日にホスホマイシン Na を腹腔内投与
8 (0、125、250、750 及び 1,500 mg(力価)/kg 体重/日) し、妊娠 20 日に 2/3 を帝王切開
9 して胎児 (F₁) を検査した。残りの 1/3 の妊娠ラットは自然分娩させて得た児動物 (F₁)
10 の生後発育状態を観察し、生後 4 週の児動物 (F₁) の行動機能について検査した。

11 母動物について、死亡例は、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群において 4 例が認めら
12 れた。一般状態は、1,500 mg(力価)/kg 体重/日において一過性の自発運動抑制及び軟便
13 の排泄が認められた。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
14 降体重増加抑制が認められた。摂餌量及び飲水量は、各群一時的な対照群との差異が認
15 められたのみであった。剖検では、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群のほぼ全例に腹腔
16 内に薬剤を高用量投与した場合にしばしば認められる反応と考えられる肝臓の肥厚、他
17 臓器との癒着、被膜白濁が認められた。

18 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
19 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
20 体重/日投与群の雌において低値が認められた。外表、内臓、骨格奇形が各群に散見され
21 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
22 いて 14 肋骨を有する胎児の発現頻度の上昇が認められた。

23 新生児 (F₁) については、分娩率、哺育率、体重、生存児性比、外表奇形所見、聴覚、
24 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。

25 なお、母動物の軟便については、抗菌性物質に感受性の高い動物種で認められる腸内細
26 菌叢の変動に基づくものと考えられた。

27 以上より、本試験では、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群において母動物にの死亡、
28 における体重増加抑制等が認められ、胎児では 125 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群にお
29 いて胚/胎児死亡の増加及び低胎児体重が認められたことから、本試験における NOAEL
30 は母動物に対して 750 mg(力価)/kg 体重/日であったが、胎児に対しては NOAEL は求め
31 られず、125 mg(力価)/kg 体重/日が LOAEL と考えられた。催奇形性は認められなかった。

32
33 **(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 25：ホス**
34 **ホマイシン Na 補足資料 6-③)**

35 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
36 スホマイシン Na を腹腔内投与 (0、250、750、1,500 mg(力価)/kg 体重/日) し、自然分
37 娩させ、児 (F₁) の成長及び機能について検討した。児 (F₁) は生後 63 日に雌雄各 10
38 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
39 た。

40 母動物について、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

1 と考えられる死亡が 1/31 例認められた。一般状態は、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群
2 に一過性の自発運動抑制及び軟便が認められた。体重増加量に投与の影響は認められな
3 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、飲水量では、被験
4 物質投与開始日から妊娠末期までは 1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群において高値を示
5 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
6 与群に低下が認められたが、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
7 後の剖検では、1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群の多数例に肝臓の肥厚、被膜白濁及び腹
8 部臓器の癒着が認められた。

9 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
10 群を下回った。生後 28 日までの体重変化は 1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雌雄にお
11 いて対照群を下回った。哺育期間中の身体発達及び生後 4~5 週後に実施した視聴覚器試
12 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
13 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
14 た異常は認められなかった。

15 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)
16 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認められたが 1 腹当
17 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
18 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
19 因した内臓異常、骨格異常、骨格変異も認められなかった。

20 以上より、本試験ではにおける NOAEL は、母動物 (F₀) は 750 mg(力価)/kg 体重/日
21 以上投与群の母動物 (F₀) に~~で~~分娩率の低下等が認められたことから 250 mg/kg 体重/
22 日、児 (F₁) では 1,500 mg(力価)/kg 体重/日投与群に~~で~~生存率低下及び体重増加抑制が認
23 められたことから、NOAEL は母動物に対して 250 mg(力価)/kg 体重/日、児動物 (F₁)
24 に対して 750 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。胎児 (F₂) では被験物質投与に起因す
25 る毒性が認められなかったことから NOAEL は 1,500 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

27 (参考 4) 器官形成期投与試験 (ウサギ・静脈内投与) (参照 24: ホスホマイシン Na 補 28 足資料 6-①)

29 妊娠ウサギ (ニュージーランドホワイト種、12 週齢、10~15 匹/群) の妊娠 6 日から
30 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
31 体重/日) し、妊娠 29 日に帝王切開して胎児 (F₁) を検査した。

32 母動物について、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。
33 流産は 400 mg(力価)/kg 体重/日投与群で 1 例認められたにすぎなかった。

34 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
35 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
36 の頻度に投与の影響は認められなかった。

37 以上より、本試験ではいずれの用量においても母動物に投与による影響は認められない
38 が、胎児では 800 mg(力価)/kg 体重/日投与群において雌の体重に低値が認められたこと
39 から、本試験における NOAEL は母動物に対して 800 mg(力価)/kg 体重/日、胎児に対し
40 て 400 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

1 7. 遺伝毒性試験

2 遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果は表 25、26 に示されている。

3

4 表 25 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (参照 26 : ホスホマイシン Ca 6-②)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、 TA1538、TA100、TA98 <i>Escherichia coli</i> , WP2 uvrA	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
復帰突然変異 (参照 27 : ホ スホマイシン Ca 6-③)	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA100、 TA98 <i>E. coli</i>, WP2 uvrA	0 (溶媒対照)、100、500、 1,000、5,000 µg/mL ホスホマイシン Ca	陰性²⁾
復帰突然変異試験 (参照 28 : ホ スホマイシン Ca6-⑤)	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA100、 TA98 <i>E. coli</i> , WP2 uvrA	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
<u>DNA 損傷突然</u> <u>変異試験</u> (rec-assay 法) (参照 30 : ホ スホマイシン Na 6-⑥)	<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 31 : ホ スホマイシン Na 6-⑦)	<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
Ames 試験 (参照 31 : ホ スホマイシン Na 6-⑦)	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1536、TA1537、 TA1538、TA100、TA98	5×10⁻⁶、5×10⁻⁵ M/mL (= S9)⁶⁾ ホスホマイシン Na ホスホマイシン Ca	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA100	0、5×10⁻⁸、1.5×10⁻⁷、5 ×10⁻⁷、1.5×10⁻⁶、5×10⁻⁶ M/mL (= S9) ホスホマイシン Na	陰性

5 1) 陽性対照として N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG)、2-nitrofluorene (2NF)、9-aminoacridine
6 (9AA)、2-aminoanthracene (2AA) を使用。

2) ~~代謝活性化系 (S9) の有無については記載なし。陽性対照として N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG)、2-nitrofluorene (2NF)、9-aminoacridine (9AA) を使用。~~

2) +S9 試験の陽性対照として 2-aminoanthracene (2-AA)、-S9 試験の陽性対照として N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG)、2-nitrofluorene (2NF)、9-aminoacridine (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。

6) ~~+S9 試験の陽性対照として N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)、-S9 試験の陽性対照として 2-aminoanthracene (2-AA) を使用~~

表 26 *in vivo* 試験

試験	対象	投与量	結果
優性致死試験 (参照 30: ホスホマイシン Na 6-⑥)	JCL 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 29: ホスホマイシン Ca 6-④)	ICR 系雄マウス 脾臓及び骨髓細胞	0、750、1,500 mg/kg 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 mitomycin C (MMC), cyclophosphamide (CP) を使用。

上記のとおり、*in vitro* の細菌及び酵母を用いた復帰突然変異試験、Ames 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 32: ホスホマイシン Na 補足資料 8-③)

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 27 に示した。

1 表 27 牛由来菌に対するホスホマイシンナトリウムの 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	≤ 0.05 ~50

2

3 (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 33 : 平成 18 年
4 度食品安全確保総合調査)

5 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
6 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
7 $\times 10^6$ CFU/spot における MIC が調べられている。

8

9 表 28 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

10

11 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*
12 *species/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
13 mg/mL) であった。

14

15

16

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

9. 一般薬理試験

(1) 中枢神経系に及ぼす影響 (参照 34 : ホスホマイシン Ca 8-②)

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 と 400 mg(力価)/kg とした。

①脳波に対する影響

1群3匹のウサギ(雄)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

1群10匹のマウス(ICR系、雄)を用いた。ホスホマイシン Ca を経口投与して1時間後に100 mg/kg ペンテトラゾール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 megibal 誘発痙攣作用

1群10匹のマウス(ICR系、雄)を用いた。ホスホマイシン Ca を経口投与して1時間後に30 mg/kg megibal を背部皮下に注射した。30分にわたり megibal 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

1群10匹(1組2匹)のマウス(ICR系、雄)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

1群10匹のマウス(ICR系、雄)を用いた。ホスホマイシン Ca を経口投与し、投与1、2、4、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

1群10匹のマウス(ICR系、雄)を用いた。ホスホマイシン Ca を経口投与し、投与1、2、4、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 投与2時間後に、1例でのみ順応性の抑制が認められた。

⑥麻酔延長作用

1 群 10 匹のマウス (ICR 系、雄) を用いた。ホスホマイシン Ca を経口投与し、1 時間後に 30 mg/kg thiopental-Na を尾静脈内投与し、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

1 群 10 匹のマウス (ICR 系、雄) を用いた。ホスホマイシン Ca を経口投与して 90 分後に 10 mg/kg tremorine 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 34 : ホスホマイシン Ca 8-②)

ラット(雄)を用い、横隔膜神経筋標本を作製し、Takiuchi の方法に従って筋収縮を観察した。0.01 %ホスホマイシン Ca 投与では筋収縮反応に変化は認められ見られなかったが、0.05 %~0.5 %の各濃度投与では筋収縮反応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 33、34 : ホスホマイシン Ca 8-②、ホスホマイシン Ca 8-①)

ペントバルビタール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 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、ウレタン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 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、ホスホマイシンはアドレナリン及びアセチルコリン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 適用時のウサギ心電図所見 (II 誘導) は、20~100 mg(力価)/kg では一過性の除波以外の変化は認められなかった見られなかった。

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、除波なら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、アトロピン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

1 照として Locke 液、さらに、Hist 10 µg 及びアセチルコリン 1 µg のそれと比較した。
2 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
3 とほぼ同程度であった。

4 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
5 れたが、色素透過性には殆ど影響を与えなかった。(参照 34 : ホスホマイシン Ca 8-①
6 Fosfomycin に関する薬理学的研究)

7 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
8 用し、直ちに耳静脈内に 0.5 % evans-blue 生理食塩液を 4 mL/kg 注入した。ホスホ
9 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
10 られなかった。

11 (参照 33 : ホスホマイシン Ca 8-②明治製薬)

12 13 (4) 腎機能に及ぼす影響 (参照 34 : ホスホマイシン Ca 8-①)

14 ホスホマイシン 50~200 mg(力価)/kg を ラット (Wistar 系) に 7 日間連続経口投与し
15 た。

16 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、
17 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。

18 19 (5) 平滑筋に及ぼす影響 (参照 34 : ホスホマイシン Ca 8-①)

20 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
21 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
22 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
23 加させたが、アセチルコリン、Hist 及び BaCl₂ の腸管収縮作用に対しては影響を示さな
24 かった。

25 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
26 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
27 軽度ではあるが可逆性の緊張低下を起こした。

28 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
29 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
30 価)/mL 適用により可逆性の筋緊張及び振幅の抑制が認められたが、妊娠ラット子宮の自
31 動運動にはほとんど影響しなかった。

32 33 (6) 消化管輸送能に対する影響 (参照 33 : ホスホマイシン Ca 8-②)

34 1 群 6~9 匹(群)のマウス (ICR 系、雄) を用いた。ホスホマイシン Ca は 1.0 %アラビ
35 アゴム液に懸濁し、100、200、400 mg(力価)/kg を経口投与して、30 分後に 10 %活性
36 炭末液 0.3 mL を経口投与し、20 分、40 分、2 時間後に開腹し、炭末移行部位を観察し
37 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。

38 39 (7) ガラス玉排泄能に対する影響 (参照 33 : ホスホマイシン Ca 8-②)

40 1 群 12 匹のマウス (ICR 系、雄) を用いた。ホスホマイシン Ca は 1.0 %アラビアゴ

1 ム液に懸濁し、100、200、400 mg(力価)/kg を経口投与して、1 時間後に直径約 3 mm
2 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
3 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。

5 (8) 胃液分泌に対する影響 (参照 33 : ホスホマイシン Ca 8-②)

6 1 群 10 匹/~~4 群~~のラット (Donryu 系、雄) を用いた。ホスホマイシン Ca は 1.0 %アラ
7 ビアゴム液に懸濁し、100、400 mg(力価)/kg を経口投与して、30 分後に開腹して幽門
8 部を結紮した。いずれの濃度のホスホマイシン Ca の各投与とも、胃液貯留量、胃液 pH、
9 遊離塩酸量、総酸度の全てについて顕著な影響を与えなかった。

11 (9) 胃粘膜に対する影響 (参照 33 : ホスホマイシン Ca 8-②)

12 1 群 6 匹のラット (Donryu 系、雄) を用いた。ホスホマイシン Ca は 1.0 %アラビア
13 ゴム液に懸濁し、100、200、400 mg(力価)/kg を経口投与して、4 時間後に胃粘膜を肉
14 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
15 響を与えなかった。

17 (10) 抗原性に関する検討 (参照 33 : ホスホマイシン Ca 8-②)

18 1 群 3 匹/~~4 群~~のウサギ (雄) を用いた。1 及び 100 mg(力価)のホスホマイシン Ca を同
19 量の Freund の完全アジュバント's complete adjuvant に加え乳剤とし 2 回/週を 4 週
20 にわたり背部皮下に 0.5 mL×2 カ所に投与し、5、6、7 週後に採血した。~~血清を分離~~
21 後、寒天内沈降反応、Passive-cutaneous anaphylaxis-受動的皮膚アナフィラキシー
22 (PCA) 反応、及び Passive-hemagglutination-受身血球凝集反応 (PHA) 試験によっ
23 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
24 いずれの観察項目にも影響を与えなかった。

26 III. 食品健康影響評価

27 1. 毒性学的影響について

28 (1) 亜急性毒性試験

29 亜急性毒性試験について、マウスを用いた 35 日間亜急性毒性試験、ラットを用いた 35
30 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、イヌを用い
31 た 182 日間亜急性毒性試験が実施されている。~~下痢、盲腸の膨満等が観察されたが特定の~~
32 ~~臓器毒性を示す所見は認められなかった。~~最も低い投与量で認められた影響は 182 日間亜
33 急性毒性試験 (ラット) で認められた下痢、~~ALP の減少~~、腎盂部に円形細胞浸潤及び肺炎
34 様病巣であり、最も低い当該試験の LOAEL は 182 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で得られ
35 た 87.5 mg(力価)/kg 体重/日であった。

37 (2) 生殖発生毒性試験

38 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、ウサギを用い
39 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
40 は、1,400 mg(力価)/kg 体重/日で、母動物で軟便、胚/胎児に早期吸収胚の増加及び骨化遅

1 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
2 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
3 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
4 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
5 なかった。もっとも低いNOAELはウサギの母動物及び胎児に対する420 mg(力価)/kg 体
6 重/日であった。

7
8 ※ラットの器官形成期投与試験で母動物に軟便が認められたが、抗菌性物質に認められる
9 影響として毒性とせず、NOAELを1,400 mgとしてよいか。

11 (3) 遺伝毒性／発がん性試験

12 遺伝毒性試験については、~~細菌及び酵母を用いた~~復帰突然変異試験、~~Ames試験、DNA~~
13 ~~損傷試験、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、
14 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
15 なる遺伝毒性はないものと考えられる。

16 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
17 日間投与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
18 い。

19 以上のことから、ホスホマイシンが遺伝毒性発がん性物質ではないある可能性は低いと
20 考えられる。

22 (4) 毒性学的 ADI について

23 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
24 の設定は可能であると考えられたる。

25 報告されている毒性試験において、最も低いLOAELはラットの182日間亜急性毒性試
26 験で得られた87.5 mg(力価)/kg 体重/日であり、ADIを設定するに際してはこのLOAEL
27 を採用するのが適当であると考えられた。

28 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
29 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
30 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、重篤な明らかな臓器
31 毒性は認められなかった。このことから、慢性毒性試験は実施されていないが、亜急性
32 毒性試験以上の毒性影響が認められる可能性は低いと推測される。

33 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
34 て催奇形性は認められておらず、少なくとも母動物の生殖能へには影響は認められてい
35 ない。また、腹腔内投与における妊娠前及び妊娠初期投与試験並びに周産期及び授乳期投
36 与試験が実施されているが生殖能に対する重篤な毒性影響は認められなかったていない。
37 このことから、生殖発生毒性試験の知見は限られているが、生殖能に対して毒性影響を及
38 ぼす可能性は低いと考えられる。

39 報告されている限られた毒性試験において、最も低いLOAELはラットの182日間亜急
40 性毒性試験で得られた87.5 mg/kg体重/日であった。

1 以上のことから、ADIを設定するに当たっては、LOAELからNOAELへの変換、慢性毒
2 性/発がん性試験を欠くこと及び生殖発生毒性試験の知見が限られていることについて、追
3 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出来ると考えられる。

4 したがって、ホスホマイシンの毒性学的ADIは、ために182日間亜急性毒性試験（ラッ
5 ト）のLOAELである87.5 mg(力価)/kg体重/日に、安全係数としてを採用するのが適当で
6 あると考えられる。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及び、
7 LOAELからNOAELへの変換による追加の10の安全係数1,000を適用し、毒性学的ADIは
8 0.0875 mg/kg体重/日と設定することが適当と考えられたる。

2. 微生物学的影響について

11 微生物学的影響については、VICH ガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳細
12 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）
13 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。

14 MICcalc に 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
15 mg(力価)を投与後 24 時間までの尿中回収率は約 16.4 %であったことを根拠に 16 %、結
16 腸内容物 220g、ヒト体重 60kg を適用し、VICH の算出式により、

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

19 と算出された。

21 *1：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

22 *2：結腸内容物(g)

23 *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
24 排泄率約 16.4 %の知見をもとに推定した。）（参照 36）

25 *4：ヒト体重 (kg)

3. ADI の設定について

28 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
29 ADI を設定することが可能である。

30 毒性学的試験において得られた最も低い LOAEL は、ラットイヌにおける 182 日間亜
31 急性毒性試験の 87.5 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
32 たっては、種差 10、個体差 10、データ不足による追加の 10 の安全係数 1,000 を適用し、
33 毒性学的 ADI は 0.0875 mg/kg 体重/日と考えられる。

34 一方、微生物学的 ADI は~~0.025（あるいは 0.040）~~ 0.019 mg/kg 体重/日と設定され、
35 毒性学的 ADI (0.35 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
36 あたっては ~~0.025~~ 0.019 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。

1 **4. 食品健康影響評価について**

2 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
3 することが適当と考えられる。

4

5 ホスホマイシン _____ mg /kg 体重/日

6

7 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
8 とする。

9

1 <別紙1：検査値等の略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
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
EMEA	欧州医薬品庁
Glu	グルコース
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

2

1 <参照>

- 2 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
3 マイシンの化学
- 4 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
5 添資料：5 参考資料②
- 6 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
7 添資料：1
- 8 4 株式会社じほう. 日本医薬品集 医療薬, 2007年版, 2006, p.2232-2235
- 9 5 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品データベース
10 http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp
- 11 6 日本医薬情報センター. 添付文書記載病名集, Ver 2.0, 2008, p.511-512, 1104-1106,
12 1263
- 13 7 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
- 14 8 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
- 15 9 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
- 16 10 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
- 17 11 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
- 18 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：10-④
- 19 13 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
- 20 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）：10-⑤
- 21 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：13-①
- 22 16 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
- 23 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：13-②
- 24 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：13-③
- 25 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：4-①
- 26 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）：4-①
- 27 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：5-①
- 28 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：6-①
- 29 23 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
- 30 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）：6-①
- 31 25 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
- 32 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：6-②
- 33 27 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：6-③
- 34 28 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
- 35 29 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
- 36 30 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
- 37 31 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
- 38 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）：8-③
- 39 33 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査
- 40 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：8-②

- 1 35 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
- 2 36 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
- 3 用経験, *Chemotherapy*, 23(5), 1975, p.1880-1885