

（案）

動物用医薬品評価書

スピラマイシン

2014年9月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	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.....	7
6. 構造式.....	7
7. 使用目的及び使用状況.....	8
II. 安全性に係る知見の概要.....	9
1. 薬物動態試験	9
(1) ラット	9
(2) モルモット	9
(3) 牛.....	10
(4) 豚.....	12
(5) 鶏.....	14
(6) 薬物動態試験（ぶり）	16
(7) ヒト	17
2. 残留試験	18
(1) 残留試験（牛）	18
(2) 残留試験（乳汁）	20
(3) 残留試験（豚）	20
(4) 残留試験（鶏）	23
(5) 残留試験（鶏卵）	25
(6) 残留試験（ぶり）	27
3. 遺伝毒性試験.....	28
4. 急性毒性試験.....	30
(1) 急性毒性試験（実験動物）	30
(2) 急性毒性試験（ぶり）＜参考データ＞	31
5. 亜急性毒性試験	32
(1) 4週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考データ＞	32
(2) 32日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考データ＞	32

1	(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ>	32
2	(4) 8~10 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ>	33
3	(5) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	33
4	(6) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ①<参考データ>	34
5	(7) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ②<参考データ>	34
6	(8) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ③<参考データ>	35
7	(9) 56 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考データ>	35
8	(10) 28 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	36
9	(11) 5 日間反復投与試験 (サル) <参考データ>	37
10	(12) 10 日間反復投与試験 (ぶり) ①<参考データ>	37
11	(13) 10 日間反復投与試験 (ぶり) ②<参考データ>	38
12	6. 慢性毒性及び発がん性試験	38
13	(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)	38
14	(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	39
15	(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	41
16	7. 生殖発生毒性試験	42
17	(1) 生殖毒性試験 (ラット) <参考データ>	42
18	(2) 発生毒性試験 (マウス)	42
19	(3) 発生毒性試験 (ラット) <参考データ>	43
20	(4) 発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ) <参考データ>	43
21	(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①.....	43
22	(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②<参考データ>	44
23	8. その他の毒性試験.....	45
24	(1) 皮膚感作性試験 (モルモット)	45
25	9. ヒトにおける知見.....	45
26	10. 一般薬理試験	45
27	(1) 中枢神経に対する作用.....	45
28	(2) 末梢作用.....	45
29	(3) 平滑筋に対する作用.....	46
30	(4) 酵素に対する影響.....	46
31	11. 微生物学的影響に関する試験.....	46
32	(1) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ①.....	46
33	(2) 臨床分離菌に対する MIC②.....	47
34	(3) 臨床分離菌に対する MIC③.....	47
35	(4) 5 日間経口投与試験 (ヒト)	48
36	(5) 無菌マウスを用いた <i>in vivo</i> 試験	48
37		
38	III. 食品健康影響評価	49
39	1. 諸外国の評価書	49
40	(1) JECFA における評価	49

1	(2) EMEA における評価	50
2	2. 食品健康影響評価	50
3	(1) 毒性学的 ADI について	50
4	(2) 微生物学的 ADI について	51
5	(3) ADI の設定について	51
6		
7	・ 表 39 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較	53
8	・ 別紙 1 : 代謝物略称	55
9	・ 別紙 2 : 検査値等略称	56
10	・ 参照	57
11		
12		
13		
14		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

〈審議の経緯〉

2011年 1月 24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 0120 第 13 号）、関係資料の接受
2011年 1月 27日 第 364 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年 9月 24日 第 93 回肥料・飼料等専門調査会

〈食品安全委員会委員名簿〉

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

* : 2011年1月13日から * : 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〉

(2011年9月30日まで)	(2011年10月1日から)	(2013年10月1日から)
唐木 英明（座長）	唐木 英明（座長）	津田 修治（座長*）
酒井 健夫（座長代理）	津田 修治（座長代理）	今井 俊夫（座長代理*）
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 高橋 和彦	荒川 宜親 戸塚 恭一
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 舘田 一博	池 康嘉 中山 裕之
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 戸塚 恭一	石原 加奈子 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 細川 正清	今田 千秋 宮島 敦子
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 宮島 敦子	桑形 麻樹子 宮本 亨
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 山中 典子	小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 元井 葭子	下位 香代子 吉田 敏則	下位 香代子 山中 典子
高木 篤也 吉田 敏則		高橋 和彦 吉田 敏則

* : 2013年10月10日から

〈第 93 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

1
2
3
4
5
6
7
8
9

要 約

マクロライド系抗生物質である「スピラマイシン」について、JECFA の評価書、製剤承認時の薬事資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

[以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：スピラマイシン

7 英名：Spiramycin

9 3. 化学名

10 スピラマイシン I

11 IUPAC

12 英名：2-[(4R,5S,6S,7R,9R,10R,11E,13E,16R)-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-5-
13 [(2S,4R,5S,6S)-4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-4-
14 (dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-10-[(5S,6R)-5-
15 (dimethylamino)-6-methyloxan-2-yl]oxy-4-hydroxy-5-methoxy-9,16-
16 dimethyl-2-oxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl]acetaldehyde

17 CAS (No. 24916-50-5)

18

19 スピラマイシン II

20 IUPAC

21 英名：[(4R,5S,6S,7R,9R,10R,11E,13E,16R)-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-5-
22 [(2S,4R,5S,6S)-4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-4-
23 (dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-10-[(2R,5S,6S)-
24 5-(dimethylamino)-6-methyloxan-2-yl]oxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-
25 2-oxo-7-(2-oxoethyl)-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-4-yl] acetate

26 CAS (No. 24916-51-6)

27

28 スピラマイシン III

29 IUPAC

30 英名：[(4R,5S,6S,7R,9R,10R,11E,13E,16R)-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-5-
31 [(2S,4R,5S,6S)-4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-4-
32 (dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-10-[(2R,5S,6S)-
33 5-(dimethylamino)-6-methyloxan-2-yl]oxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-
34 2-oxo-7-(2-oxoethyl)-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-4-yl] propanoate

35 CAS (No. 24916-52-7)

36

37 4. 分子式

38 スピラマイシン I $C_{43}H_{74}N_2O_{14}$

39 スピラマイシン II $C_{45}H_{76}N_2O_{15}$

40 スピラマイシン III $C_{46}H_{78}N_2O_{15}$

[参考資料 1 : MERCK INDEX]

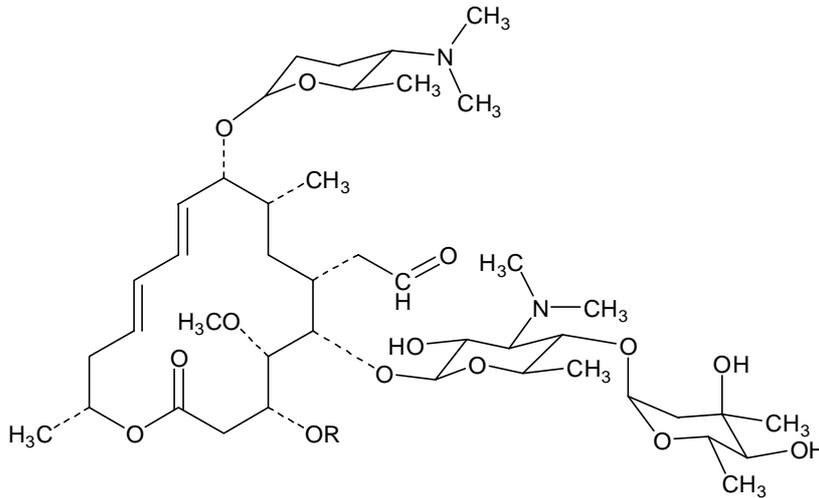
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

5. 分子量

スピラマイシン I	843.07
スピラマイシン II	885.10
スピラマイシン III	899.13

(参照 1) [MERCK INDEX]

6. 構造式



Spiramycin I	R = H
Spiramycin II	R = COCH ₃
Spiramycin III	R = COCH ₂ CH ₃

(参照 1) [MERCK INDEX]

(参考)

アジピン酸スピラマイシン

1. 一般名

和名：アジピン酸スピラマイシン

英名：Spiramycin Adipate

2. 化学名

IUPAC (スピラマイシン I のアジピン酸塩として)

英名：2-[(4R,5S,6S,7R,9R,10R,11E,13E,16R)-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-5-[(2S,4R,5S,6S)-4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-10-[(5S,6R)-5-(dimethylamino)-6-methyloxan-2-yl]oxy-4-hydroxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-2-oxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl]acetaldehyde;hexanedioic acid

CAS (No. 68880-55-7)

3. 分子式：C₄₉H₈₄N₂O₁₈ (スピラマイシン I のアジピン酸塩として)

1 4. 分子量：989.19 (スピラマイシンIのアジピン酸塩として)

2
3 エンボン酸スピラマイシン

4 1. 一般名

5 和名：エンボン酸スピラマイシン

6 英名：Spiramycin Embonate

7
8 2. 化学名

9 IUPAC (スピラマイシンIのエンボン酸塩として)

10 英名：4-[(3-carboxy-2-hydroxynaphthalen-1-yl)methyl]-3-
11 hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid;2-[(4R,5S,6S,7R,9R,
12 10R,11E,13E,16R)-6-[(2S,3R,4RS,5S,6R)-5-[(2S,4R,5S,6S)-4,5-
13 dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-
14 6-methyloxan-2-yl]oxy-10-[(2SR,5S,6R)-5-(dimethylamino)-6-
15 methyloxan-2-yl]oxy-4-hydroxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-2-oxo-1-
16 oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl]acetaldehyde

17 CAS (No. 67724-08-7)

18
19 3. 分子式：C₆₆H₉₀N₂O₂₀ (スピラマイシンIのエンボン酸塩として)

20
21 4. 分子量：1231.42 (スピラマイシンIのエンボン酸塩として)

22 23 7. 使用目的及び使用状況

24 スピラマイシンは *Streptomyces ambofaciens* が産生するマクロライド系の抗生物質
25 で、スピラマイシン I、II 及び III の 3 物質の混合物である。スピラマイシンは、ブドウ
26 球菌、好気性及び嫌気性レンサ球菌、コリネバクテリウム、クロストリジウム、~~マイコ~~
27 ~~プラズマ~~、~~リケッチア~~並びにトキソプラズマ原虫に静菌的な作用を示す。大腸菌及び緑
28 膿菌に対してはほとんど抗菌活性を示さない。スピラマイシンの静菌作用は、休薬後も
29 持続するという特性がある。スピラマイシンの作用機序は、50S リボソームとの結合に
30 による細菌のタンパク質合成阻害である。

31 スピラマイシンは、ヒト又は動物用医薬品として使用される。海外では、動物用医薬
32 品として、牛の肺炎、腸炎、乳房炎等の治療及び予防に、豚では肺炎、発咳、感染性胃
33 腸炎等の治療及び予防に用いられている。(参照 2) [参考資料 2：FNP41/4 p98]

34 日本では、ヒト用医薬品として、酢酸スピラマイシン II を有効成分とする製剤が肺炎、
35 表在性皮膚感染症等を適応症として承認されている。動物用医薬品として、すずき目魚
36 類を対象としたエンボン酸スピラマイシンを有効成分とする飼料添加剤が承認されて
37 いる。(参照 3、4) [参考資料 22：PMDA ホームページ] [参考資料 23：動薬検データベース]

38 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 5) [参

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 5)

1 考資料 24 : 告示

3 II. 安全性に係る知見の概要

4 本評価書では、JECFA の評価書等を基に、スピラマイシンの毒性に関する主な知見
5 を整理した。

7 1. 薬物動態試験

8 (1) ラット

9 ① 単回経口投与試験

10 ラット（系統、性及び匹数不明、平均体重 200 g）にスピラマイシンを単回強制経口
11 投与（500 mg(力価)/kg 体重）し、経時的に血液及び組織中濃度を *Micrococcus luteus*
12 ATCC 9341 を試験菌とするバイオアッセイ²により測定した。

13 結果を表 1 に示した。

14 血中濃度は、投与 1 時間後に最も高く（6.5 µg(力価)/mL）、投与 10 時間後以降は痕跡
15 が認められるのみであった。組織中濃度は、投与 5 又は 10 時間後に最高濃度を示し、
16 投与 20 時間後にも 39～224 µg(力価)/g を維持した。（参照 6、7）[参考資料 12 : 薬事資料
17 概要 p8][参考資料 16 : 添付資料(5) p15]

18
19 表 1 ラットにおけるスピラマイシン単回経口投与後の血液及び組織中濃度（µg(力
20 価)/mL 又は µg(力価)/g）

試料	投与後経過時間 (h)				
	1	3	5	10	20
血液	6.5	5.4	3.4	痕跡	痕跡
肝臓	75	120	143	302	224
肺	52	98	126	70	67
脾臓	72	91	116	89	86
腎臓	21	48	71	62	39

21 ② 反復経口投与試験

22 ラット（系統、性及び匹数不明）にスピラマイシンを 6 日間経口投与（150 又は 400
23 mg/kg 体重/日）した。投与後、スピラマイシンは骨中に高濃度（40 及び 50 µg/g）が検
24 出され、その後 24 日間以上かけて減少した。（参照 8）[参考資料 10 : FAS 29 2.1.1]

27 (2) モルモット

28 モルモットにスピラマイシンを単回筋肉内投与（50 mg/kg 体重）した。投与 1 日後
29 に、比較的高い濃度（23～70 µg/g）が血液、心臓、肝臓、肺、脾臓及び腎臓中にみられ、
30 組織中濃度は投与後 4 日間比較的高い濃度（20～58 µg/g）であった。（参照 8）[参考資
31 料 10 : FAS 29 2.1.1] 宮島専門委員修文

² 以下、バイオアッセイは *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を試験菌としている。

1
2 (3) 牛

3 ① 代謝

4 a. 代謝物と濃度

5 牛では、~~スピラマイシンが脱マイカロス化した代謝物として~~（脱ミマイカロス体
6 （ネオスピラマイシン））が生成した~~される~~。筋肉と腎臓中の脱ミマイカロス体の濃度
7 は、投与 14～28 日後（投与経路不明）においてスピラマイシン濃度よりわずかに高く、
8 筋肉ではスピラマイシンと脱ミマイカロス体の濃度はほとんど同様であった。（参照
9 8） [参考資料 10 : FAS 29 2.1.2] 細川専門委員修文

10
11 【山中専門委員コメント】

10 ページ 5 行以降、「脱マイカロス体」となっていますが、原典ではいずれも「ネオスピラマイシン」という固有名です。ネオスピラマイシンではまずいのでしょうか。ことに、脱マイカロスという言葉を使ったために、16 ページ 19 行目「これらの試験のデータから、スピラマイシンは、マイカロスが外れることにより脱マイカロス体へ加水分解されると考えられる。」は、日本語として無理になっていると思います。

【事務局より】

今回、代謝物の記載名については、なるべく他の評価書と形式を同様にしました。そのため、「ネオスピラマイシン」ではなく、「脱マイカロス体」という表現を使用しました。

11 【細川専門委員コメント】

脱マイカロス体は代謝物 A と代謝物 B の混合体と考えて良いのですか。どこかで記載した方が良いと思います。また、スピラマイシンの添付文書では、マイカロスではなくミカロスになっています。どちらでも良いとは思いますが、確認した方が良いでしょう。

【事務局より】

評価書案に記載している脱マイカロス体とは、特にスピラマイシンのどの種類のものであるかを特定せずに、単にスピラマイシンからミカロスが外れた代謝物という意味で記載しています。

マイカロスの表記については、参考資料 13 及び 16 ではマイカロスと記載されていまして、マイカロスと記載しましたが、日本化学物質辞書及びヒト用医薬品の添付文書では「ミカロス」となっていることから、ミカロスに修正しました。

12
13 b. 静脈内投与試験

14 牛（品種、性及び頭数不明）にスピラマイシンを静脈内投与し、同一の血漿をバイオ
15 アッセイ及び HPLC で測定した。バイオアッセイと HPLC から算出した薬物濃度曲線

下面積を比較した結果、比率は約 1.2 : 1 と推定され、血漿中に抗菌活性を有する代謝物が存在することが示された。投与 96 時間後までは約 70%の抗菌活性がスピラマイシンによるものであると考えられた。(参照 9) [参考資料 8:FNP 41/7 1994 DATA SUPPLEMENT p95]

c. 筋肉内投与試験

牛(品種、性及び頭数不明)にスピラマイシンを 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与(100,000 IU/kg 体重(約 32 mg(力価)/kg 体重))し、組織中濃度を測定した。微生物学的抗菌活性をバイオアッセイにより測定し、スピラマイシン及び脱 Δ マイカロース体の濃度は HPLC で測定した。同一試料の濃度の比較を表 2 に示した。

表 2 牛におけるスピラマイシン 2 回筋肉内投与後の組織中残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

試料	測定方法	最終投与後経過日数 (日)			
		14	21	28	35
肝臓	HPLC ^a	480	300	140	<120
	バイオアッセイ	718	220	151	118
	比率 (%) ^b	67	100	93	100
腎臓	HPLC	470	170	<50	<30
	バイオアッセイ	742	172	85	48
	比率 (%)	63	99	59	62
筋肉	HPLC	90	<60	<30	<30
	バイオアッセイ	66	53	<25	27
	比率 (%)	100	100	100	100
脂肪	HPLC			<30	50
	バイオアッセイ			85	69
	比率 (%)			35	72

n=3

a : HPLC の測定値は、スピラマイシン及び脱 Δ マイカロース体の残留濃度の合計を示す。

b : HPLC で得られた残留濃度/バイオアッセイで得られた残留濃度 \times 100

2 方法による組織中濃度の比較から、スピラマイシン及び脱 Δ マイカロース体が牛の組織における抗菌活性を有する総残留の大部分を占めることが示された。筋肉では、スピラマイシン及び脱 Δ マイカロース体のみが検出可能な残留物であった。肝臓では、最終投与 21 日以降にはスピラマイシン及び脱 Δ マイカロース体が、抗菌活性を有する残留物の 93%以上を占めることが示された。腎臓では、その結果にばらつきがあり、スピラマイシン及び脱 Δ マイカロース体の比率は抗菌活性を有する代謝物の 60~100%の範囲であった。脂肪の測定値は最終投与 28 及び 35 日後の限定的なもので、それぞれ 35 及び 72%であった。肝臓及び腎臓中の少量の未知の代謝物は、L-システインが脱 Δ マイカロース体に付加されることにより極性代謝物へ代謝されることによるものと考えら

1 れた。(参照 9、10) [参考資料 8 : FNP 41/7 1994 DATA SUPPLEMENT p95][参考資料 5 :
2 TRS 855 Residue data]

3 4 ② 排泄

5 牛（種、性及び頭数不明）にスピラマイシンを筋肉内又は皮下投与した場合、スピラ
6 マイシンは乳汁中に排泄された。(参照 8) [参考資料 10 : FAS 29 2.1.1]

7 8 (4) 豚

9 ① 分布

10 a 混餌投与試験

11 豚（品種、性及び頭数不明）にエンボン酸スピラマイシンを 7 日間混餌投与（16
12 mg/kg 体重/日）した。最終投与 12 時間後の肝臓及び腎臓中濃度はそれぞれ 4~7.5
13 及び 7~12 µg/g であった。筋肉及び脂肪中濃度は低かった（それぞれ 0.12 及び<0.1
14 µg/g）。最終投与 3 日後までに腎臓及び肝臓中濃度は著しく低下（1~2 µg/g）し、筋
15 肉及び脂肪では 0.1 µg/g 未満となった。最終投与 10 日後には、腎臓及び肝臓中濃度
16 はそれぞれ 0.3 µg/g 未満及び 0.15 µg/g 未満となった。25 mg/kg 体重/日の用量で同
17 様の投与試験を実施した結果、ほぼ同じ結果が得られた。(参照 8) [参考資料 10 : FAS
18 29 2.1.1]

19 20 ② 代謝

21 a 代謝物

22 エンボン酸スピラマイシンを用いて豚の代謝試験を実施し、豚の肝臓における極
23 性代謝物を同定した。最初に *in vitro* 試験を実施し、主要な代謝変化を解明した。そ
24 の結果から、豚の肝臓中に比較的大量に存在する L-システインが環状の高分子アル
25 デヒドと反応し、チアゾリジンカルボン酸になることが示された。追加の試験によっ
26 て、このアルデヒド部分が修飾されているスピラマイシン誘導体はこの代謝変化を受
27 けないことが示された。

28 豚（品種、性及び頭数不明）にスピラマイシンを 7 日間経口投与（50 mg/kg 体重
29 /日）した試験で、HPLC（検出限界 0.2 µg/g）によって以下の 6 種のスピラマイシ
30 ン代謝物が検出された。(表 3) (参照 9、10) [参考資料 8 : FNP 41/7 1994 DATA
31 SUPPLEMENT Pigs] [参考資料 5 : TRS 855 Residue data]

32
33 表 3 豚におけるスピラマイシン 7 日間経口投与後の代謝物 細川専門委員修文

スピラマイシン代謝物	濃度 (µg/g)
スピラマイシン I	0.2
スピラマイシン III	0.2
代謝物 A スピラマイシン I のシステイン抱合体	6.4
代謝物 B スピラマイシン III のシステイン抱合体	4.1
代謝物 CA のシステイン抱合体	1.2

代謝物 DB のシステイン抱合体	1.0
総スピラマイシン残留	13.1

1

【細川専門委員コメント】

別紙1に代謝物略称があるので、システイン抱合体も代謝物 C、D、E、F として別表に記載してはいかがでしょうか。

【事務局より】

「代謝物○」として修正しました。なお、A、B…の順序は、評価書案の掲載順としました。

2

3

b 7日間混餌投与試験

4

豚（品種不明、体重 15～18 kg、去勢雄、4 頭/時点）にエンボン酸スピラマイシンを 7 日間混餌投与（450 ppm、22 mg(力価)/kg 体重/日）し、最終投与 0、3 又は 10 日後の肝臓中濃度を HPLC 及びバイオアッセイにより測定した。

5

6

HPLC による測定結果を表 43 に示した。最終投与後 3 時点の全てにおいて、最高濃度を示したのは代謝物 A ~~スピラマイシン I~~ 及び B ~~III~~ のシステイン抱合体であった。脱 ~~ミ~~ マイカロース体及びそのシステイン抱合体の濃度は非常に低かった。

7

8

【細川

9

専門委員修文

10

HPLC 及びバイオアッセイによる肝臓中濃度の結果を表 54 に示した。

11

12

表 4 及び 5 の結果は、豚の肝臓においてスピラマイシンは非常に僅かしか脱 ~~ミ~~ マイカロース体に代謝されないという仮説を裏付けるものである。スピラマイシン及び脱 ~~ミ~~ マイカロース体は速やかに L-システインと結合し、チアゾリジン誘導体が生成される もの と考えられた。(参照 9、11) [参考資料 8: FNP 41/7 1994 DATA SUPPLEMENT Pigs] [参考資料 9: FNP 41/9 Validation of Analytical Methods Chemical Methods (HPLC) p82] 細川専門委員修文

13

14

15

16

17

18

19

20

表 4 豚におけるエンボン酸スピラマイシン 7 日間混餌投与（22 mg/kg 体重/日）後の肝臓中濃度（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

スピラマイシン代謝物	最終投与後経過日数（日）		
	0	3	10
スピラマイシン I+ 代謝物 DB のシステイン抱合体（共溶出）	1,000	430	ND
スピラマイシン III	200	ND	ND
代謝物 A スピラマイシン I のシステイン抱合体	1,800	80	ND
代謝物 B スピラマイシン III のシステイン抱合体	1,800	280	80
代謝物 EA	100	130	30
代謝物 CA のシステイン抱合体	200	ND	ND

21

n=4 定量限界：0.100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ND：定量限界未満

表5 豚におけるエンボン酸スピラマイシン7日間混餌投与後の肝臓中濃度 (µg/kg)

試験方法	最終投与後経過日数 (日)		
	0	3	10
HPLC	5,000	900	100
バイオアッセイ	5,3200 ³	1,300	<200 ⁴

③ 排泄

豚を用いたスピラマイシンの薬物動態試験において、胆汁への排泄後、糞中へ排泄される可能性が示唆された。(参照8) [参考資料10:FAS29 2.1.1]

(5) 鶏

① 分布

鶏(白色レグホン種、体重約1kg、雌2羽/時点/群)にアジピン酸スピラマイシンを筋肉内又は強制経口投与(両投与経路ともに0又は300mg(力価)/kg体重)し、投与10及び30分、並びに1、2、6、12、24及び48時間後に、血清及び組織中濃度を円筒平板法によるバイオアッセイにより測定した。

筋肉内及び強制経口投与後の血清及び組織中濃度を表6及び7に示した。

両投与経路において、スピラマイシンは脳を除く各組織に広く分布した。投与48時間後においても、筋肉内投与群では脳を除く各組織から、経口投与群では脳及び筋肉(胸部)を除く各組織から検出された。両投与群ともに胆汁中濃度が最も高かった。(参照6、12) [参考資料12:薬事資料 概要p9~10] [参考資料17:添付資料(6)]

表6 鶏におけるアジピン酸スピラマイシン単回筋肉内投与後の血清及び組織中濃度 (µg(力価)/g)

試料	投与後経過時間 (h)							
	1/6	1/2	1	2	6	12	24	48
血清	16.8	19.2	23.1	25.8	15.9	12.2	8.6	4.6
筋肉(胸部)	1.8	2.6	2.8	6.5	4.8	3.8	3.6	3.0
肺	70.0	87.5	112.5	180.0	125.0	120.0	87.5	70.0
肝臓	43.5	112.5	200.0	215.0	190.0	230.0	125.0	105.0
胆汁	176.3	260.0	973.0	2,500.0	3,458.0	4,362.5	6,708.0	1,879.2
脾臓	48.5	49.0	87.5	255.0	135.0	112.5	110.0	109.0
腎臓	43.5	55.0	80.0	105.0	95.0	97.5	160.0	70.0
脳	ND	ND	ND	0.5	ND	ND	ND	ND

n=2 ND: 検出限界未満

検出限界: 血清0.24µg(力価)/mL、組織0.40µg(力価)/mL

³ 参照8では、5.2µg/gと記載している。

⁴ 参照8では、<0.2µg/gと記載している。

表 7 鶏におけるアジピン酸スピラマイシン単回経口投与後の血清及び組織中濃度 (µg(力価)/g)

試料	投与後経過時間 (h)							
	1/6	1/2	1	2	6	12	24	48
血清	ND	ND	2.1	3.9	6.3	5.9	1.9	1.1
筋肉 (胸部)	ND	ND	1.1	0.8	2.5	0.8	1.2	ND
肺	ND	1.0	25.0	40.0	55.0	43.5	30.5	9.3
肝臓	ND	ND	38.5	40.0	27.0	160.0	107.0	95.0
胆汁	4.3	6.0	212.5	312.5	3,593.8	1,218.8	750.0	1,418.8
脾臓	ND	ND	34.5	35.0	34.5	70.0	55.0	30.5
腎臓	1.8	2.4	34.5	35.0	36.5	49.0	66.5	21.0
脳	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

n=2 表中下線は各試料における最高値 ND: 検出限界未満

検出限界: 血清 0.24 µg(力価)/mL、組織 0.40µg(力価)/mL

② 代謝

a. 60 日間混餌投与試験

鶏 (品種不明、性及び羽数不明) にスピラマイシンを 60 日間混餌投与 (10 又は 100 ppm) し、代謝試験が実施された。試験期間終了時に筋肉、肝臓及び腎臓を採取した。TLC バイオオートグラフで組織中濃度を測定した。

結果を表 8 に示した。

本試験の結果から、スピラマイシン及び脱 Δ^2 マイカロース体は、3 組織中の主要な抗菌活性を有する残留物であることが示された。極性代謝物は、暫定的ではあるが脱 Δ^2 マイカロース体の抱合体又は結合体であると特定された。脱 Δ^2 マイカロース体は、50~60°Cでの有機溶媒を用いた残留物の処理又は室温での長時間にわたる保存の際に、抱合体から生成される可能性がある。

結果を表 8 に示した。

TLC バイオオートグラフに用いた *Bacillus subtilis* に対する極性代謝物の阻止帯は、他の 2 物質 (スピラマイシン及び脱 Δ^2 マイカロース体) の阻止帯の合計より小さかったことから、極性代謝物は総残留量の 50%を超えることはないと考えられた。(参照 9、10) [参考資料 8: FNP 41/7 1994 DATA SUPPLEMENT Poultry p96] [参考資料 5: TRS 855 Residue data]

表 8 鶏におけるスピラマイシン 60 日間混餌投与 (100 ppm) 後の組織中濃度 (µg/g)

試料	スピラマイシン残留物		
	スピラマイシン	脱 Δ^2 マイカロース体	極性代謝物
筋肉	0.010~0.015	<0.010	ND
肝臓	1.0~1.3	0.8~1.0	<2.3

腎臓	0.12~0.15	0.10~0.12	<2.7
----	-----------	-----------	------

ND : 未検出 検出限界 : スピラマイシン 0.01 µg/g、脱マイカロス体 0.02 µg/g

b. 3日間飲水投与試験

鶏（品種及び性別不明、6羽/時点）にアジピン酸スピラマイシン製剤を3日間飲水投与（0.8 g/L）した。最終投与5、10、15及び20日後に、HPLCによって筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪付き皮膚におけるスピラマイシン及び脱~~ミ~~マイカロス体濃度を測定した。結果を表9に示した。

肝臓中の残留濃度が最も高く、最終投与5日後に5例で定量可能であったが、最終投与10日後では2例のみから検出された。腎臓では、最終投与5日後に2例で定量限界以上の濃度が検出され、残り4例は検出されたが定量限界未満であった。筋肉及び脂肪付き皮膚では、最終投与5日後において大部分が定量限界未満であった。（参照9、10）
[参考資料8: FNP 41/7 1994 DATA SUPPLEMENT Poultry p96] [参考資料5: TRS 855 Residue data]

表9 鶏におけるスピラマイシン製剤3日間飲水投与後の組織中残留濃度 (ng/g)

試料	残留物	最終投与後経過日数 (日)			
		5	10	15	20
筋肉	スピラマイシン	55 (n=2)	+	+	+
	脱 ミ マイカロス体	+	+	+	+
肝臓	スピラマイシン	699 (n=5)	423 (n=2)	+	+
	脱 ミ マイカロス体	579	491	+	+
腎臓	スピラマイシン	280 (n=2)	+	+	+
	脱 ミ マイカロス体	+	+	+	+
脂肪付き皮膚	スピラマイシン	99 (n=3)	+	+	+
	脱 ミ マイカロス体	+	+	+	+

定量限界 : 筋肉 50 ng/g、肝臓 100 ng/g、腎臓 200 ng/g、脂肪付き皮膚 75 ng/g

+ : 定量限界未満

これらの試験のデータから、スピラマイシンは、加水分解により~~ミ~~マイカロスが外れることにより脱~~ミ~~マイカロス体に代謝さ~~る~~加水分解されるものと考えられた~~る~~。鶏の筋肉中の抗菌活性を有する残留物のほぼ100%がスピラマイシン及び脱~~ミ~~マイカロス体であり、肝臓、腎臓及び脂肪付き皮膚では抗菌活性を有する残留物の50%と考えられた。細川専門委員修文

(6) 薬物動態試験 (ぶり)

ぶり（体重 1.6 kg、2歳魚、2~3尾/時点、水温 18°C）にスピラマイシン又はエンボン酸スピラマイシンを単回強制経口投与（40 mg(力価)/kg 体重、ゼラチンカプセル投与）した。投与12、24、48、96、168及び336時間後に、血液及び組織中濃度を円筒平板

1 法を用いたバイオアッセイにより測定した。

2 結果を表 10 及び 11 示した。

3 スピラマイシンの投与では、血液及び各組織中濃度は投与 12 時間後に最高値を示し
4 た。その後、残留濃度は減少し、投与 336 時間後に血液及び全ての組織で検出限界（血
5 液：0.3 µg/g、組織：0.16 µg/g）未満となった。

6 エンボン酸スピラマイシンの投与では、血液及び各組織中濃度は投与 24 時間後に最
7 高値に達した。その後漸減し、筋肉では投与 168 時間後に、血液、肝臓、脾臓及び腎臓
8 では投与 336 時間後に検出限界未満となった。（参照 6、13）[参考資料 12：薬事資料 概
9 要 p10~11] [参考資料 14：添付資料(2)]

10
11 表 10 ぶりににおけるスピラマイシン単回強制経口投与後の血液及び組織中濃度
12 (µg(力価)/g) ^a

試料	投与後経過時間 (h)					
	12	24	48	96	168	336
血液	79.0 ^a	35.0	15.5	5.5	3.3	<0.3
肝臓	272.0	83.0	51.0	13.5	9.0	<0.16
脾臓	108.5	36.5	24.0	15.5	5.9	<0.16
腎臓	64.0	31.5	19.0	11.8	10.8	<0.16
筋肉	52.5	38.5	34.0	10.5	5.5	<0.16

13 n=3

14 a：平均値。投与カプセルの全部又は一部を吐き出した個体は、平均値の算出に含めていない。

15
16 表 11 ぶりににおけるエンボン酸スピラマイシン単回強制経口投与後の血液及び組織
17 中濃度 (µg(力価)/g) ^a

試料	投与後経過時間 (h)					
	12	24	48	96	168	336
血液	8.9	24.8	7.7	2.7	2.5	<0.3
肝臓	38.0	106.5	18.5	11.0	2.8	<0.16
脾臓	15.9	40.5	10.3	3.4	2.7	<0.16
腎臓	4.7	35.0	10.5	3.8	3.4	<0.16
筋肉	3.5	14.5	7.5	2.0	<0.16	<0.16

18 n=3

19 a：平均値。投与カプセルの全部又は一部を吐き出した個体は、平均値の算出に含めていない。

20 21 (7) ヒト

22 健康な成人男性に 15~30 mg/kg 体重を単回経口投与した結果、投与 3~4 時間後に血
23 漿中濃度は C_{max} (0.96~1.65 mg/L) に達した。静脈内投与 (7.25 mg/kg 体重) では、
24 分布容積 (Vd) は大きく (Vd_{ss} : 5.6 L/kg)、組織中分布が広範囲にわたることが示唆
25 された。胆汁中排泄が主要な排泄経路で、経口投与量の 7~20%が尿中に排泄された。

1 血清中濃度に比較して、肺、前立腺及び皮膚の濃度が高くなることが知られている。(参
2 照 8) [参考資料 10 : FAS 29 2.3]

4 2. 残留試験

5 (1) 残留試験 (牛)

6 ①筋肉内投与試験

7 牛 (シャロレー種又は交雑種、体重 177~350 kg、雄 6 頭及び雌 12 頭、3 頭/時点)
8 にスピラマイシン製剤を 2 回筋肉内投与 (100,000 IU/kg 体重(31 mg(力価)/kg 体重⁵)/
9 回、48 時間間隔で投与) し、残留試験が実施された。最終投与 14、21、28、35、42
10 及び 49 日後に組織 (投与部位筋肉、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪) を採材した。最終投
11 与 14 及び 21 日後には雄のみを、最終投与 28、35、42 及び 49 日後には雌のみを採材
12 した。組織中濃度は HPLC によりスピラマイシン及び脱ミマインカロース体を測定した。
13 脱ミマインカロース体濃度は、スピラマイシンと脱ミマインカロース体の力価の比率として
14 の補正係数 0.88 を用いてスピラマイシン当量とした。

15 結果を表 12 に示した。

16 投与部位以外の組織では、肝臓で最も高濃度の残留がみられ、最終投与 28 日後まで
17 定量可能であった。投与部位筋肉の残留濃度は高濃度を長期間持続したが、最終投与 35
18 日以降には 0.16 µg/g 未満となった。表には示していないが、脱ミマインカロース体の残
19 留濃度は、スピラマイシンとほぼ同様の濃度であった。(参照 2、9) [参考資料 7 : FNP 41/4
20 Residue Depletion Studies with Unlabeled Drug Cattle p99] [参考資料 8 : FNP 41/7 Residue
21 Depletion Studies (with Unlabeled Drug) Cattle p90]

22
23 表 12 牛におけるスピラマイシン製剤を 2 回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (スピラ
24 マイシン当量、µg/g)

試料	最終投与後経過日数 (日)					
	14	21	28	35	42	49
筋肉	0.09	<0.06	<0.03	<0.03	<0.015	<0.015
肝臓	0.48	0.30	0.14	<0.12	<0.12	<0.06
腎臓	0.47	0.17	0.05	<0.03	<0.03	<0.015
脂肪			<0.015	0.05	<0.03	<0.015
投与部位①	20.91	10.23	0.47	0.11	0.13	0.05
投与部位②	35.12	10.30	0.60	0.31	0.16	0.04

25 n=3 検出限界 : 0.015 µg/g

26 ② 7 日間混餌投与試験

27 牛 (ホルスタイン種、雌、8~15 日齢、42 頭) に、1 週間の馴化期間後に表 13 に示
28 す方法でスピラマイシンを 7 日間混餌投与し、最終投与 3、7、14、24 及び 35 日後に組
29 織中濃度をバイオアッセイにより測定した。
30

⁵ IU の換算は、WHO の標準力価「3200IU/mg」に基づいている。(参照 14)

1 結果を表 14 に示した。
 2 オキシテトラサイクリンの併用配合は、スピラマイシン及びその代謝物の残留濃度に
 3 影響しなかった。さらに、オキシテトラサイクリンは組織中のスピラマイシン残留の測
 4 定を有意に著しく阻害することはなかった。(参照 2、9) [参考資料 7 : FNP 41/4 Residue
 5 Depletion Studies with Unlabeled Drug Cattle p101] [参考資料 8 : FNP 41/7 Residue Depletion
 6 Studies (with Unlabeled Drug) Cattle p91] 宮本専門委員修文

7
8

表 13 牛におけるスピラマイシン混餌投与の残留試験の方法

群	動物数 (頭)	投与物質	投与量 (mg/kg 体重/日)
1	4	対照	
2	22	スピラマイシン	25
3	16	スピラマイシン+オキシテトラサイクリン	25+40

9

10 表 14 牛におけるスピラマイシン単独又はオキシテトラサイクリンとの併用による 7
 11 日間混餌投与後の組織中濃度 (µg/g) ⁶

試料	最終投与後経過日数 (日)				
	3	7	14	24	35
筋肉	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	ND
肝臓	9.17	3.03	1.1	0.2	<0.1
腎臓	13.7	5.3	1.7	<0.1	ND
脂肪	0.15	<0.1	<0.1	ND	ND

12
13

検出限界 : 0.1µg/g ND : 検出限界未満

【事務局より】

表 14 は、第 2 群又は第 3 群のどちらの群の結果なのか明確ではありません。参考データとしたほうがよいのかご検討をお願いいたします。

【宮島専門委員コメント】

結果に、「オキシテトラサイクリンの配合は、スピラマイシン及びその代謝物の残留濃度に影響しなかった。」とあり、Alone or combination とあるので、第 2 群と第 3 群両方をまとめた値だと思われます。表 14 のタイトルのまま、データ扱いで良いと思います。

【宮本専門委員コメント】

表の表題から、おそらく合わせた結果ではないかと思えます。オキシテトラサイクリンは、残留にも、測定にも影響を与えなかったということから、「参考データ」とする必要はないと考えます。

⁶ 参照 2 及び 9 では、表 13 がスピラマイシンの単独投与後の結果又はオキシテトラサイクリンとの併用投与後の結果であるのかは不明

1

【山中専門委員】

17 ページ 26 行、性別（雌）、頭数（24）は不要でしょうか？これより前の記述で、多く（品種、性及び頭数不明）となっていて、論文までたどれば分かるものも多いようなのですが、それなら分からない旨の括弧がきはなくてもよいのではないかととも思います。分からないことを明記するのであれば、その情報が分かっているときは書かなければなりません。以降も同じです。

【事務局より】

性及び頭数を記載しました。

品種、性別、頭数等の記載については、これまでの評価書においても、参考資料で分かる範囲のものは記載し、不明な場合はその旨を記載するようにしていましたので、本評価書案でも同様に対応しています。

2

3 (2) 残留試験（乳汁）

4 泌乳牛（乳用種(品種不明)、6 頭）にスピラマイシン製剤を単回筋肉内投与
5 (30,000IU/kg 体重(9.3 mg(力価)/kg 体重) し、乳汁中の残留濃度を測定した。乳汁は
6 投与後 25 回の搾乳にわたり採取し、バイオアッセイ（検出限界：0.062 µg(力価)/mL）
7 により乳汁中残留濃度を測定した。

8 結果を表 15 に示した。投与後 1 回目の乳汁中濃度が最も高く、その後減少し、投与
9 後 18 回目の搾乳時以降には乳汁中濃度は検出限界未満となった。（参照 2、9、14）[参
10 考資料 7:FNP 41/4 Residue Depletion Studies with Unlabeled Drug Cattle p100] [参考資料 8:FNP
11 41/7 Residue Depletion Studies (with Unlabeled Drug)Cattlep 90] [参考資料 4 : TRS 815 Residue
12 data p34] 宮島専門委員修文

13

14 表 15 泌乳牛におけるスピラマイシン単回筋肉内投与後の乳汁中残留濃度（µg(力
15 価)/mL)

試料	投与後搾乳回数（回）					
	1	2	3	4	5	6
乳汁	16.54±7.50	10.00±3.18	5.27±1.62	2.74±0.90	1.50±0.40	1.06±0.25
	7	8	9	10	11	12
	0.74±0.15	0.57±0.09	0.43±0.08	0.40±0.05	0.32±0.06	0.30±0.06
	13	14	15	16	17	18~25
	0.24±0.10	0.19±0.03	0.16±0.03	0.14±0.03	0.09±-	<0.06

16 n=6 検出限界：0.062 µg(力価)/mL

17

18 (3) 残留試験（豚）

19 ① 3 日間筋肉内投与試験

20 豚（品種及び性別不明、10～12 週齢、3 頭/時点）にスピラマイシンを 3 日間筋肉内投

1 与 (25 mg/kg 体重/日) した。最終投与 1、3、5、7 及び 14 日後に肝臓、腎臓、筋肉、
2 脂肪、皮膚、心臓及び脳中濃度をバイオアッセイ (検出限界 : 0.025 µg(力価)/g) により
3 測定した。

4 結果を表 16 に示した。最終投与 14 日後には、腎臓以外の全組織の残留濃度が検出限
5 界 (0.025 µg/g) 未満となった。(参照 2、9、14) [参考資料 7 : FNP 41/4 Residue Depletion
6 Studies with Unlabeled Drug Swine p102] [参考資料 8 : FNP 41/7 Residue Depletion Studies (with
7 Unlabeled Drug)Pigs p91] [参考資料 4 : TRS 815 Residue data p35]

8
9 表 16 豚におけるスピラマイシン 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg(力価)/g)

試料	最終投与後経過日数 (日)				
	1	3	5	7	14
肝臓	9.01	2.26	0.68	0.49	<0.025
腎臓	21.59	4.75	1.24	0.48	0.04
筋肉	0.29	0.20	0.05	<0.025	<0.025
脂肪	0.03	0.09	0.05	0.04	<0.025
皮膚	0.11	0.20	0.07	0.04	<0.025
心臓	0.32	0.20	0.10	0.07	<0.025
脳	0.04	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

10 n=3 検出限界 : 0.025 µg(力価)/g

11
12 ② 7 日間経口投与試験

13 豚 (交雑種(LW)、体重 25~30 kg、雌雄、3 頭/時点) にエンボン酸スピラマイシンを
14 7 日間経口投与 (16 又は 25 mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。組織中のスピ
15 ラマイシン及びその抗菌活性を有する代謝物の濃度は、バイオアッセイにより測定した。

16 結果を表 17 及び 18 に示した。

17 両試験において、肝臓が最も残留している組織であったが、16 mg/kg 体重/日投与試
18 験では投与 10 日後に、25 mg/kg 体重/日投与試験では投与 20 日後に定量限界 (0.3 µg(力
19 価)/g) 未満となった。(参照 2、9、14) [参考資料 7 : FNP 41/4 Residue Depletion Studies with
20 Unlabeled Drug Swine p102] [参考資料 8 : FNP 41/7 Residue Depletion Studies (with Unlabeled
21 Drug)Pigs p92] [参考資料 4 : TRS 815 Residue data p34]

22
23 表 17 豚におけるエンボン酸スピラマイシンを 7 日間経口投与 (16 mg/kg 体重/日)
24 後の組織中残留濃度 (µg(力価)/g)

試料	最終投与後経過日数 (日)					
	0.5	3	7	10	15	20
肝臓	6.26±1.26	1.44±0.24	0.58±0.19	<0.30	<0.30	<0.30
腎臓	8.90±1.75	1.30±0.56	0.23±0.07	<0.15	<0.15	<0.15
筋肉	0.12±0.01	<0.10	<0.10			
脂肪	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10		

1 n=3

2
3 表 18 豚におけるエンボン酸スピラマイシン 7 日間経口投与 (25 mg/kg 体重/日) 後
4 の組織中残留濃度 (µg(力価)/g)

試料	最終投与後経過日数 (日)		
	7	10	20
肝臓	1.45±0.40	0.89±0.35	<0.30
腎臓	0.56±0.11	0.19±0.05	<0.15
筋肉	<0.10		
脂肪	<0.10	<0.10	

5 n=3

6
7 ③ 経口又は皮下投与試験

8 豚 (品種及び性別不明、2 頭/時点/群) にスピラマイシンを単回経口 (50 又は 100 mg/kg
9 体重) 又は皮下投与 (12.5、25 又は 50 mg/kg 体重) し、残留試験が実施 (組織中濃度
10 の測定方法は不明) された。

11 結果を表 19 に示した。

12 同じ投与量の場合、皮下投与の方が経口投与より生物学的利用率は顕著に高かった。
13 どちらの投与経路においても、筋肉中濃度は他の組織中濃度より低かった。(参照 2、9)
14 [参考資料 7 : FNP 41/4 Residue Depletion Studies with Unlabeled Drug Swine p103] [参考資料 8 :
15 FNP 41/7 Residue Depletion Studies (with Unlabeled Drug) Pigs p92]

16
17 表 19 豚におけるスピラマイシン単回経口又は皮下投与後の組織中濃度 (µg/mL 又は
18 µg/g)

投与経路	投与後時間	投与量 (mg/kg 体重)	試料						
			肝臓	胆汁	腎臓	腸間膜神経節	肺	腸	筋肉
経口	24 h	50	19.00	37.50	30.00	12.00	10.75	14.00	1.25
	24 h	100	56.25	217.5	67.50	33.75	44.25	62.50	1.85
皮下	24 h	12.5	8.25	100.0	29.00	13.50	12.75	4.50	1.65
	24 h	25	19.25	155.0	55.00	24.75	37.50	13.25	0
	24 h	50	52.50	345.0	112.5	42.50	81.25	50.00	6.0
	48 h	50	27.50	67.50	77.50	147.5	22.50	13.75	0
	8 d	50	18.25						

19 n=2

④ 30日間又は1週間混餌投与試験<参考データ7>

豚（品種、性及び頭数不明）にスピラマイシンを30日間混餌投与（200 ppm）した。最終投与5日後に血液、筋肉、肝臓、腎臓等の組織中濃度を調べた結果、残留は全くみられなかった。

また、1週間混餌投与（200 ppm）しても、最終投与日の翌日から組織中残留はみられなかった。（参照 6、15）[参考資料 12：薬事資料 概要 p15][参考資料 21：添付資料(10) p377]

(4) 残留試験（鶏）

① 7日間混餌投与試験

鶏（白色レグホン種、約10か月齢、5羽/時点）にスピラマイシンを7日間混餌投与（1,000 ppm）した後、通常の飼料で飼育し、最終投与0、2、4、6及び12日後の肝臓中濃度を円筒平板法によるバイオアッセイ（検出限界 0.45 µg(力価)/g）により測定した。

宮島専門委員修文

結果を表 20 に示した。

最終投与後の肝臓中スピラマイシン濃度は投与後経過日数とともに減少し、最終投与12日後には、5羽中3羽が検出限界未満となった。（参照 6、16）[参考資料 12：薬事資料 概要 p12][参考資料 19：添付資料(8)]

表 20 鶏におけるスピラマイシン混餌投与後の肝臓中残留濃度（µg(力価)/g）

最終投与後経過日数（日）				
0	2	4	6	12
10.00～425.0	2.88～24.00	0.75～4.20	0.50～1.08	7.53、2.40、ND(3)

n=5 検出限界 0.45 µg(力価)/g ND：検出限界未満

② 10日間混餌投与試験

鶏（肉用鶏(品種不明)、体重約 1.2 kg、性不明、13羽）にスピラマイシンを10日間混餌投与（300 ppm：43 mg/羽相当）し、最終投与0、1、3、5又は8日後の肝臓及び筋肉中濃度をバイオアッセイ（検出限界：0.02 µg/g）により測定した。

結果を表 21 に示した。筋肉では最終投与5日後に、肝臓では最終投与8日後に残留濃度が検出限界（0.02 µg/g）未満となった。（参照 2、9）[参考資料 7：FNP 41/4 Residue Depletion Studies with Unlabeled Drug Poultry p104][参考資料 8：FNP 41/7 Residue Depletion Studies (with Unlabeled Drug) Poultry p93]

表 21 鶏におけるスピラマイシン 10日間混餌投与後の組織中残留濃度（µg(力価)/g）

試料	最終投与後日数（日）				
	0	1	3	5	8
肝臓	3.78	1.67	0.89	0.21	<0.02

7 試験の詳細が不明なため、参考データとした。

筋肉	0.19	0.08	0.04	<0.02	<0.02
----	------	------	------	-------	-------

検出限界：0.02 μg (力価)/g

③ 8週間混餌投与試験

鶏（肉用鶏(品種不明)、初生ひな、2羽/時点/群）にスピラマイシンを8週間混餌投与（0、20、500又は1,000 ppm）し、投与期間中及び最終投与後に経時的に血液、肝臓及び筋肉中残留濃度を円筒平板法によるバイオアッセイ（検出限界：血液 0.27 μg (力価)/mL、肝臓及び筋肉 0.45 μg (力価)/g⁸）により測定した。

結果を表 22 に示した。

20 ppm 投与群では、投与開始8週後の血液、筋肉及び肝臓中にスピラマイシンは検出されなかった。1,000 ppm 投与群では、スピラマイシンは筋肉中にほとんど検出されなかったが、肝臓中には高濃度で検出されており、最終投与7日後にも検出された。（参照 6、17） [参考資料 12：薬事資料 概要 p12] [参考資料 18：添付資料(7)]

表 22 鶏におけるスピラマイシン8週間混餌投与中及び最終投与後のにおける血液及び組織中残留濃度（ μg (力価)/g）

投与量 (ppm)	試料	投与開始後週数 (週)				
		2	4	6	8	
20	血液	ND	ND	ND	ND	
	筋肉	ND	ND	ND	ND	
	肝臓	ND	0.55	ND	ND	
500	血液	0.92	0.88	0.29	0.30	
	筋肉	0.50	0.70	ND	ND	
	肝臓	15.00	14.50	9.50	6.00	
1,000	血液	2.24	1.37	0.39	0.70	
	筋肉	0.87	1.25	ND	ND	
	肝臓	32.00	31.50	26.00	15.00	
投与量 (ppm)	試料	最終投与後経過日数 (日)				
		1	2	3	5	7
20	血液	ND	ND	ND	ND	ND
	筋肉	ND	ND	ND	ND	ND
	肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
500	血液	ND	ND	ND	ND	ND
	筋肉	ND	ND	ND	ND	ND
	肝臓	4.00	5.10	1.10	0.50	ND
1,000	血液	0.38	0.30	ND	ND	ND

⁸ 参照 6 では検出限界の単位は「 μg (力価)/mg」となっているが、参照 17 では「 μg (力価)/g」となっていることから、参照 6 の記載は誤記と判断した。

	筋肉	ND	ND	ND	ND	ND
	肝臓	15.00	8.00	4.60	12.25	0.75

n=2 検出限界：血液 0.27 µg(力価)/mL、肝臓及び筋肉 0.45 µg(力価)/g ND：検出限界未満

1
2
3 (5) 残留試験 (鶏卵)

4 ① 7日間混餌投与試験

5 採卵鶏にスピラマイシンを7日間混餌投与し、鶏卵の残留試験が実施された。

6 実験1では、鶏(白色レグホン種、約9か月齢、14又は15羽/群)にスピラマイシン
7 を7日間混餌投与(0、20、500又は1,000 ppm)し、最終投与後7日間通常の飼料で
8 飼育し、経時的に鶏卵中濃度を測定した。鶏卵中濃度は円筒平板法によるバイオアッセイ
9 (検出限界：0.45 µg(力価)/g)により測定した。

10 実験2では、鶏(白色レグホン種、約10か月齢、10又は12羽/群)にスピラマイシン
11 を7日間混餌投与(0、20、50、100、200、500又は1,000 ppm)し、最終投与後
12 12日間通常の飼料で飼育し、経時的に鶏卵中濃度を測定した。鶏卵中濃度は円筒平板法
13 によるバイオアッセイ(検出限界：0.45 µg(力価)/g)により測定した。

14 結果を表23示した。

15 実験1では、20 ppm投与群では、最終投与1日後に微量のスピラマイシンが検出さ
16 れたが、それ以降は検出限界未満であった。500又は1,000 ppm投与群では、投与開始
17 から最終投与7日後までスピラマイシンが検出された。その濃度は投与日数が増えるに
18 つれて高くなり、投与終了後は減少した。

19 実験2では、投与開始7日後に全投与群においてスピラマイシンが検出され、投与の
20 終了後以降は減少した。1,000 ppm投与群では、最終投与6日後でもスピラマイシンが
21 検出されたが、最終投与12日後には検出限界未満となった。(参照6、16) [参考資料12：
22 薬事資料 概要 p12~14] [参考資料19：添付資料(8)]

23
24
25 表23 鶏におけるスピラマイシン混餌投与中及び最終投与後の全卵中濃度 (µg(力
26 価)/g) ^a

実験	混餌濃度 (ppm)	投与開始後日数 (日)						
		1	2	3	4	5	6	7
1	20	ND ^⓪ ^b	ND ^⓪	0.07	ND ^⓪	ND ^⓪	ND ^⓪	ND ^⓪
	500	0.17	0.83	1.14	1.35	1.49	1.47	1.76
	1,000	0.20	0.67	1.58	1.96	2.23	2.25	3.12
2	20	/	/	/	/	/	/	0.05
	50	/	/	/	/	/	/	0.10
	100	/	/	/	/	/	/	0.17
	200	/	/	/	/	/	/	0.17
	500	/	/	/	/	/	/	0.52
	1,000	/	/	/	/	/	/	1.62

実験	混餌濃度 (ppm)	最終投与後経過日数 (日)							
		1	2	3	4	5	6	7	12
1	20	0.07	ND θ						
	500	1.45	1.41	1.03	0.95	0.64	0.52	0.39	
	1,000	1.66	1.60	1.06	1.03	0.79	0.70	0.50	
2	20	ND θ	ND θ	ND θ		ND θ			
	50	0.07	0.07	ND θ		ND θ		ND θ	
	100	0.14	0.10	ND θ		ND θ		ND θ	
	200	0.13	ND θ	ND θ		ND θ		ND θ	
	500		0.41		0.23		ND θ		ND θ
	1,000		1.13		0.51		0.12		ND θ

1 n=5

2 a : 卵黄と卵白の残留濃度及び重量から、全卵中の残留濃度を算出した。

3 b : 卵黄及び卵白中の残留濃度が検出限界未満の場合、「ND θ 」とした。 宮島専門委員修文

4

【宮島専門委員コメント】

表 20,22,23 で、検出限界未満の表現を統一しました。(表 20,23 は、同一実験の一部なので。)

5

6 **②経口及び筋肉内投与試験 (鶏卵)**

7 鶏 (品種不明、7~16 か月齢、8羽/群) にアジピン酸スピラマイシンを5日間飲水投
8 与 (120,000 IU/kg 体重/日(37.5 mg(力価)/kg 体重/日))、エンボン酸スピラマイシンを7
9 日間混餌投与 (52,800 IU/kg 体重/日(16.5 mg(力価)/kg 体重/日))、又はスピラマイシン
10 水溶液を単回筋肉内投与 (5.0 g/kg 相当) し、鶏卵中のスピラマイシン濃度を円筒平板
11 法によるバイオアッセイにより測定した。

12 結果を表 24~26 に示した。

13 飲水及び混餌投与では、最終投与1日後又は投与開始7日目に全卵中のスピラマイシン
14 濃度が最も高く (それぞれ 0.92 μ g(力価)/g、0.33 μ g(力価)/g)、その後減少した。

15 筋肉内投与では、投与2日後に最高濃度 (1.03 μ g(力価)/g) となったが、投与10日後
16 には 0.06 μ g(力価)/g まで低下した。(参照 6、18) [参考資料 12 : 薬事資料 概要 p14、15] [参
17 考資料 20 : 添付資料(9)]

18

19 表 24 鶏におけるアジピン酸スピラマイシン5日間飲水投与後の平均全卵中濃度 (IU/g)

試料	投与開始後日数 (日)						
	1	2	3	4	5		
全卵		0.76 (0.24) ^a	1.55 (0.48)	1.95 (0.61)	2.88 (0.90)		
試料	投与後経過日数 (日)						
	1	2	3	4	5	6	7

全卵	2.94 (0.92)	2.17 (0.68)	1.61 (0.50)	1.10 (0.34)	0.76 (0.24)	0.55 (0.17)	
----	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--

1 n=8 a : 括弧内の数値は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ に換算したもの

2
3 表 25 鶏におけるエンボン酸スピラマイシンの 7 日間混餌投与後の平均全卵中濃度
4 (IU/g)

試料	投与開始後日数 (日)						
	1	2	3	4	5	6	7
全卵		0.35 (0.11) ^a	0.61 (0.19)	0.69 (0.22)	0.79 (0.25)	0.96 (0.30)	1.04 (0.33)
試料	投与後経過日数 (日)						
	1	2	3	4	5		
全卵	0.98 (0.31)	0.89 (0.28)	0.60 (0.19)	0.44 (0.14)			

5 n=8 a : 括弧内の数値は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ に換算したもの

6
7 表 26 鶏におけるスピラマイシン水溶液の単回筋肉内投与後の全卵中濃度 (IU/g)

試料	投与後経過日数 (日)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
全卵	0.79 (0.25) ^a	3.30 (1.03)	2.13 (0.67)	1.68 (0.53)	1.11 (0.35)	0.99 (0.31)	0.76 (0.24)	0.37 (0.12)	0.21 (0.07)	0.19 (0.06)	

8 n=8 a : 括弧内の数値は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ に換算したもの

9
10 (6) 残留試験 (ぶり)

11 ① 10 日間混餌投与試験 a

12 ぶり (当歳魚、平均体重 150 g、3 尾/時点) にエンボン酸スピラマイシンを 10 日間混
13 餌投与 (80 mg(力価)/kg 体重/日) した。最終投与 1、3、6、24、48、96、144、240 及
14 び 336 時間後に血液、胆汁及び組織 (肝臓、脾臓、腎臓及び筋肉) 中濃度を円筒平板法
15 によるバイオアッセイにより測定した。実験中の水温は、24~29°C であった。

16 結果を表 27 に示した。

17 血液及び組織中濃度は、最終投与 3~24 時間後に最高値に達し、その後減衰し、筋肉
18 では最終投与 240 時間後に、血液、胆汁及びその他の組織では、最終投与 336 時間後に
19 検出限界未満となった。(参照 6、13) [参考資料 12 : 薬事資料 概要 p15] [参考資料 14 : 添付
20 資料(2)]

21
22 表 27 ぶりにおけるエンボン酸スピラマイシンの 10 日間混餌投与後の血液、胆汁及
23 び組織中残留濃度 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)

試料	最終投与後経過時間 (h)									
	1	3	6	24	48	96	144	240	336	

血液	19.9	20.0	23.7	11.1	8.4	5.3	2.6	0.6	<0.3
筋肉	3.5	5.4	6.3	7.3	3.1	1.6	0.7	<0.16	<0.16
肝臓	11.5	25.6	14.1	19.9	16.4	5.4	6.6	1.8	<0.16
腎臓	4.5	24.0	17.5	20.0	8.5	5.9	3.6	0.7	<0.16
脾臓	8.9	21.5	18.5	9.0	8.9	4.6	2.9	0.6	<0.16
胆汁	>500	>500	>500	>500	>500	>500	80	40	<0.8

1 n=3

2 検出限界：血液 0.3 µg(力価)/g 筋肉、肝臓、腎臓、脾臓 0.16 µg(力価)/g 胆汁 0.8 µg(力価)/mL

3
4 ② 10日間混餌投与試験 b

5 ぶり（当歳魚、平均体重 550 g、3尾/時点）にエンボン酸スピラマイシンを 10 日間混
6 餌投与（20、30 又は 40 mg(力価)/kg 体重/日）した。最終投与 1、3、6、9、24、48、
7 96、120、144、240 及び 336 時間後に血液及び胆汁中濃度を円筒平板法によるバイオ
8 アッセイにより測定した。実験中の水温は、24～26℃であった。

9 結果を表 28 に示した。

10 血液、胆汁中濃度は共に、20 mg(力価)/kg 体重/日投与群では 144 時間後に、30 mg(力
11 価)/kg 体重/日投与群では 240 時間後に、40 mg(力価)/kg 体重/日投与群では 336 時間後
12 に検出限界未満となった。（参照 6、13）[参考資料 12：薬事資料 概要 p15、17、18] [参考資
13 料 14：添付資料(2)]

14
15 表 28 ぶりにおけるエンボン酸スピラマイシン 10 日間混餌投与後の血液及び胆汁中
16 残留濃度 (µg(力価)/g)

試料	投与量	最終投与後経過時間 (時間)										
		1	3	6	9	24	48	96	120	144	240	336
血液	20	4.5	3.5	2.3	3.2	3.3	2.6 ^{a*}	0.5 ^{a*}	0.6	<0.3	<0.3	<0.3
	30	7.5	2.5	9.8 ^{a*}	5.7	4.4	3.5 ^{a*}	8.1	4.5	2.5	<0.3	<0.3
	40	12.7	14.7	16.9	6.5	6.9	5.9	8.3	9.7	6.1	0.5	<0.3
胆汁	20	>500	>500	>500	>500	>500	>500 ^{a*}	>500	400	<0.8	<0.8	<0.8
	30	>500	>500	>500 ^{a*}	>500	>500	>500 ^{a*}	>500	180	125	<0.8	<0.8
	40	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	260	500	89	<0.8

17 n=3 投与量単位：mg(力価)/kg 体重/日 a*：3尾のうち1尾は2尾の平均値

18 検出限界：血液 - 0.3 µg(力価)/g、胆汁 0.8 µg(力価)/mL

19
20 3. 遺伝毒性試験

21 スピラ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 29 に
22 示した。（参照 8、14）[参考資料 10：FAS 29-2.2.5] [参考資料 4：TRS 815]

1 表 29 スピラマイシンの遺伝毒性試験

試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>			
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO 細胞) (HPRT 座位)	[アジピン酸スピラマイシン] (±S9) 0~40,000 IU/mL (0~12.5 ⁹ mg/mL) (±S9) 0~20,000 IU/mL (0~6.25 mg/mL)	陰性 ^a
		[エンボン酸スピラマイシン] (±S9) 0~1,250 µg/mL	陰性 ^b
染色体異常試験	CHO 細胞	[アジピン酸スピラマイシン] (±S9) 0~5,800 IU/mL (0~1.8 mg/mL) (±S9) 0~600 IU/mL (0~0.19 mg/mL)	陰性
		[エンボン酸スピラマイシン] (±S9) 0~1,000 µg/mL 下位専門委員修文	陰性
<i>in vivo</i>			
小核試験	CD-1 マウス	[アジピン酸スピラマイシン] 0、0.21、0.42、0.63 MIU/kg 体重 (0、65.6、131.3、196.9 mg/kg 体重) 単回又は 2 回静脈内投与	陰性
		[エンボン酸スピラマイシン] 0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 単回又は 2 回経口投与	陰性

2 a : 10,000 及び 20,000¹⁰ IU/mL (3.13 及び 6.25 mg/mL) で有意な細胞毒性がみられた。

3 b : -S9 の 500 µg/mL を超える濃度で細胞毒性がみられた。

4

5 *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、スピラマ
6 イシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

7

【事務局より】

Ames 試験が報告されておませんが、遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験として CHO 細胞を用いた試験が陰性であることから、遺伝子突然変異については問題ないと考

⁹ 参照 8 では 2.5 mg/mL と記載しているが、換算値から誤記と判断した。

¹⁰ 参照 8 では 10,000 IU/mL となっているが、換算値から誤記と判断した。

えて、上述の遺伝毒性試験のまとめの記載としています。ご検討お願いいたします。

【山田専門委員コメント】

(1) 遺伝毒性がないという結論は、それでよいと思いますが、Ames 試験の結果がないだけに、ほかの試験について、きちんと陰性であることを確認しておきたいので、元の文献を入手できないものでしょうか？

資料には誤記があるようなので、陰性という判定だけ正しいとは言えないと思います。

(2) (「MIU」という単位について) この単位はこれで正しいですか？見たことがない単位です。

【下位専門委員コメント】

資料10のJECFAの記載に誤りが多いので、Referenceを確認したいと思ったのですが、WHOへのレポートで見ることができません。今ある資料から判断して表29はいいかと思われませんが、山田先生がコメントされていらっしゃるように、Ames試験の結果がないので、CHO細胞を用いた遺伝子突然変異試験の結果についての資料(WHOへのレポート)があればと思いますが、入手はむずかしいでしょうか？

【事務局より】

(資料について) 厚生労働省に資料を要求したところ、参考資料全てが社内資料であり、非公表資料のため入手できなかったとの回答を得ました。

(MIUという単位について) 「M」は100万の意味で使用されていると考えます。

1
2
3
4
5
6

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験(実験動物)

各種動物におけるスピラマイシンの急性毒性試験の結果を表30に示した。

表30 各種動物におけるスピラマイシンの急性毒性

投与物質	動物種	雌雄	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
アジピン酸スピラマイシン	マウス	雄	経口	3,130
		雌雄	静脈内	220
	ラット	雄	経口	9,400
		雄	経口	4,850
		雄	皮下	3,500
		雌雄	静脈内	350
	モルモット	雄	経口	3,000~4,000
	ウサギ	雄	経口	4,330
	ネコ	雌雄	皮下	950
	イヌ	雌	経口	5,200
	七面鳥	不明	皮下	850

エンボン酸スピラマイシン	マウス	雌雄	経口	>5,000
		不明	経口	>5,600
		不明	皮下	>4,000
		不明	腹腔内	523~693
	ラット	雌雄	経口	>4,350
		不明	経口	>6,400
		不明	皮下	>2,400
		不明	腹腔内	877~915

1
2 アジピン酸スピラマイシン及びエンボン酸スピラマイシンはラット及びマウスにおいて、経口投与後の急性毒性は低かった。経口投与では、高用量投与における毒性徴候として、ラット及びイヌで食欲不振、下痢及び倦怠感がみられた。マウスの高用量投与では、不穏、協調運動失調、痙攣、下痢、発声及び運動失調がみられた。病理組織学的検査では、ラットでは肝細胞壊死が生じたが、イヌでは肝細胞の空胞変性がみられた。また、ラット及びイヌにおいて、遠位曲尿細管の壊死がみられた。吉田専門委員修文

3
4
5
6
7
8 エンボン酸スピラマイシンの経口投与試験において、ラットでは最高用量（4,350 mg/kg 体重）でも毒性徴候はみられなかったが、マウスでは、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重の用量で運動失調及び呼吸困難がみられた。これらの徴候は 2 日以内に消失した。

9
10
11 (参照 6、8、19) [参考資料 12：薬事資料 概要 p1] [参考資料 10：FAS 29 2.2.1] [参考資料 13：添付資料(1)]

12 13 14 (2) 急性毒性試験（ぶり）＜参考データ¹¹＞

15
16
17
18
19 ぶり（2 歳魚、平均体重 1.6 kg）を用いたエンボン酸スピラマイシンの単回強制経口投与（0、200、400 又は 800 mg(力価)/kg 体重、麻酔後ゼラチンカプセル投与）による急性毒性試験が実施された。投与後 2 週間無給餌のまま、斃死数、魚体及び行動の異常について観察した。投与 7 及び 14 日後に各群 3~6 尾について血液及び組織（肝臓、脾臓、腎臓、胃及び幽門）を採取し、血液学的検査及び病理組織学的を行った

20 血液学的検査結果を表 31 に示した。

21 観察期間中に死亡例はみられなかった。

22 剖検所見では、異常はみられなかった。組織学的所見として、全投与群に肝細胞に軽度から高度の萎縮がみられたが、対照群にもみられたことから、長期絶食による飢餓性の変化と判断された。中山専門委員修文

23
24
25 血液学的検査では、投与 7 日後の 800 mg(力価)/kg 体重投与群において低色素性の傾向がみられた。投与 14 日後では、各投与群において赤血球の小型化と低色素性の傾向がみられたが、腎臓の造血組織に、血液性状の変化を直接裏付ける異常は認められなかった。（参照 6、13） [参考資料 12：薬事資料 概要 p1] [参考資料 14：添付資料(2)]

26 27 28 29 【吉田専門委員コメント】

¹¹ 被験動物が魚類でほ乳類でないことことから参考データとした。

(赤血球の小型化と低色素性について) 原案でもわかりますが、「小球性低色素性貧血」とまとめることもできます。

1
2

表 31 ぶりにおけるエンボン酸スピラマイシン単回投与後の血液学的検査結果

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	投与 7 日後			投与 14 日後		
	RBC ($\times 10^4$ mL)	Ht (%)	Hb (g/dL)	RBC ($\times 10^4$ mL)	Ht (%)	Hb (g/dL)
0	362.5	62.2	16.0	345.0	62.8	15.4
200	334.5	59.2	15.9	432.4	60.1	14.6
400	363.7	63.3	15.7	466.3	62.9	15.5
800	369.3	55.6	14.7	420.4	65.7	15.6

3 n=3~6

4
5

5. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ¹²>

7 ラット(系統不明、雌雄各 6 匹/群)にアジピン酸スピラマイシンを 4 週間経口投与(0.25
8 又は 1 g/kg 体重/日)した。尿検査及び血液学的検査に投与の影響はみられず、毒性徴
9 候もみられなかった。(参照 8) [参考資料 10 : FAS 29 2.2.2.1]

10

(2) 32 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ¹³>

12 ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) にアジピン酸スピラマイシンを 32 日間静脈内投与
13 (0、90,000、180,000 又は 270,000 IU/kg 体重/日(0、28.1、56.3¹⁴又は 84.4 mg(力価)/kg
14 体重/日)、0.9%生理食塩水に溶解して投与)した。別の群(雄 5 匹及び雌 10 匹)では
15 同様の投与試験を実施し、回復試験(reversibility study)を行った。

16 投与期間中、流涎及び振戦が 56.3 及び 84.4 mg/kg 体重/日投与群でみられた。84.4
17 mg/kg 体重/日投与群の雄に僅かな食欲低下がみられ、体重増加量の抑制を伴っていた。
18 84.4 mg/kg 体重/日投与群の雌において ALT の低値がみられた。84.4 mg/kg 体重/日投
19 与群の雄で肝臓重量の増加がみられ、これらの所見は 15 日間の回復期間中持続した。

20 剖検では、異常はみられなかった。病理組織学的検査では、脾臓に泡沫状マクロファ
21 ージ(foamy macrophage)が 84.4 mg/kg 体重/日投与群の全例、56.3 mg/kg 体重/日投
22 与群の数例及び 28.1 mg/kg 体重/日投与群の 1 例にみられた。これらの影響は 15 日の
23 回復期間後にはみられなかった。(参照 8) [参考資料 10 : FAS 29 2.2.2.1]

24

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ¹⁵>

26 ラット(系統不明、雌雄各 10 匹)にエンボン酸スピラマイシンを 90 日間強制経口投

12 試験の詳細が不明なため、参考データとした。

13 静脈内投与試験のため、参考データとした。

14 参照 8 では 2.8、5.6 mg/kg 体重/日と記載されているが、90,000、180,000 IU/kg 体重/日からの換算の誤記と判断した。

15 一用量で実施された試験であるため、参考データとした。

1 与 (700 mg(力価)/kg 体重/日) した。

2 一般状態では、特に異常はみられず、投与期間中に僅かな体重増加抑制が観察された
3 のみであった。

4 血液生化学的検査では、ALP の僅かな上昇がみられた。

5 病理組織学的検査では、脾臓に細網細胞の増生がみられた。(参照 6、19) [参考資料 12 :
6 薬事資料 概要 p2、3] [参考資料 13 : 添付資料(1) p93]

7 8 (4) 8~10 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ¹⁶>

9 ラット (Wistar 系、雄、動物数不明) にアジピン酸スピラマイシンを 8~10 週間皮
10 下投与 (0、200 又は 600 mg/kg 体重/日) した。

11 200 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 時間以内に反射異常亢進及び痙攣がみられた。
12 投与部位には壊死がみられた。体重及び摂餌量は投与開始 7 日後に対照群を下回った。
13 血液学的検査では、投与開始 4 週後に Hb が減少した。飲水量及び尿量は増加した。尿
14 検査では、比重が対照群より小さかったが、正常値であった。剖検では、臓器の褪色が
15 顕著であり、副腎の肥大がみられた。

16 600 mg/kg 体重/日投与群では、200 mg/kg 体重/日投与群と同様の所見がみられた。
17 腎臓の水腫が顕著であり、曲尿細管の細胞壊死を伴っていた。消化管の変性変化及び腸
18 陰窩の拡張が顕著にみられた。副腎皮質細胞の空胞化がみられ、精巣には精子がみられ
19 なかった。(参照 8) [参考資料 10 : FAS 29 2.2.2.1]

20 21 (5) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

22 ラット (SD 系、雌雄各 20 匹/群) にエンボン酸スピラマイシンを 13 週間混餌投与 (0、
23 2,000、10,000 又は 50,000 ppm) した。最終投与後時に各群の雌雄各 10 匹を剖検に供
24 し、残りの動物にはさらに 1 週間被験物質を投与し、その後 4 週間の回復期間を設けた
25 (試験開始 18 週まで)。各混餌濃度における投与量を表 32 に示した。[今井専門委員修
26 文]

27 表 32 ラット 13 週間混餌投与試験における投与量 (mg/kg 体重/日)

混餌濃度 (ppm)	雌雄	投与第 1 週	投与第 13 週	平均
2,000	雄	219	89	140
	雌	214	116	162
10,000	雄	1,204	473	718
	雌	1,019	581	785
50,000	雄	5,858	2,488	3,695
	雌	5,233	2,779	3,911

28 試験期間中、投与に起因した死亡及び臨床徴候はみられなかった。

29 一般状態では、50,000 ppm 投与群で体重増加量の抑制が顕著で、雄に著しい摂餌量
30 の減少を伴っていた。
31

¹⁶ 皮下投与試験のため、参考データとした。

1 血液学的検査では、投与開始 6 週後に 10,000 ppm 以上投与群の雌雄で好中球数の減
2 少がみられたが、50,000 ppm 投与群では有意な差ではなかった。回復期間である試験
3 第 16 週では、好中球数及びリンパ球数の減少が 10,000 ppm 以上投与群の雄で顕著で
4 あった。

5 血液生化学的検査に有意な影響はみられなかった。

6 尿検査では、投与開始 6 週及び 13 週に 50,000 ppm 投与群の雄において尿タンパク
7 量~~質~~の減少~~低下~~がみられたが、この影響は、投与開始第 13 週では統計学的に有意なも
8 のではなかった。中山専門委員修文

9 剖検時、臓器重量では、~~試験終了時に~~肝臓の相対重量が減少した。今井専門委員修文

10 骨髄検査の結果、50,000 ppm 投与群の雄でリンパ球の減少がみられたが、このリン
11 パ球への影響は投与期間中にはみられなかったため、投与に起因するものではないと考
12 えられた。

13 病理組織学的検査でみられた唯一の主な影響は盲腸の拡張であった。精巣の変性はみ
14 られなかった。(参照 6、8、14) [参考資料 12: 薬事資料 概要 p3] [参考資料 10: FAS 29 2.2.2.1]
15 [参考資料 4: TRS 815 p31]

16 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与開始 6 週後に 10,000 ppm 以上投与
17 群の雌雄で好中球数の減少がみられ、回復期間中においても好中球数及びリンパ球数の
18 減少が 10,000 ppm 以上投与群の雄で顕著であったことから、本試験の NOAEL は約 140
19 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 6、8、14) [参考資料 12: 薬事資料 概要 p3] [参考資料
20 10: FAS 29 2.2.2.1] [参考資料 4: TRS 815 p31]

21 22 (6) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ①<参考データ¹⁷>

23 イヌ (品種不明、2 匹) にアジピン酸スピラマイシンを 4 週間経口投与 (200 又は 500
24 mg/kg 体重/日) した。毒性影響はみられず、肝臓又は腎臓の組織学的検査及び血液学的
25 検査において投与の影響はみられなかった。(参照 8、14) [参考資料 10: FAS 29 2.2.2.2] [参
26 考資料 4: TRS 815 p31]

27 28 (7) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ②<参考データ¹⁸>

29 イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 3 匹/群) にアジピン酸スピラマイシンを 4 週間静
30 脈内投与 (240,000、360,000 又は 540,000 IU/kg 体重/日 (75、112.5 又は 168.8 mg (力
31 価)/kg 体重/日)、1 日 2 回に分けて投与) した。

32 投与期間中、耳の紅斑並びに耳及び顔面の浮腫がみられた。体重は正常であった。摂
33 餌量、ECG、眼科学的検査、血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査において投与
34 の影響はみられなかった。

35 剖検では、明らかな変化はみられなかった。168.8 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び
36 112.5 mg/kg 体重/日投与群の数例において脾臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。
37 112.5 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓が腫大し、マルピーギ小体周辺部に散在性又は巢

17 動物数が少なく、試験の詳細が不明であることから参考データとした。

18 静脈内投与試験のため、参考データとした。

1 状のマクロファージ浸潤を伴っていた。また、168.8 mg/kg 体重/日投与群の全例で、腎
2 系球体において僅かに肥大した淡明な傍系球体部及びメサンギウム細胞の僅かな肥大
3 と淡明化がみられた。(参照 8) [参考資料 10 : FAS 29 2.2.2.2] 吉田専門委員修文

4

【事務局より】

下線部和訳のご確認をお願いいたします。

At the high and intermediate doses, hypertrophy of the spleen occurred with disseminated or focal macrophages in the peripheral areas of Malgipi's follicles.

【中山専門委員コメント】

高用量および中用量群で、(マルピーギ)濾胞周囲における広範または巣状のマクロファージ浸潤をともなう脾臓の肥大がみられた。

【吉田専門委員コメント】

112.5 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓が腫大し、白脾髄~~マルピーギ小体~~周辺部に散在性又は巣状のマクロファージ浸潤を伴っていた。

【今井専門委員コメント】

吉田先生の修文に賛成です。

5

6 **(8) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ③<参考データ¹⁹>**

7 イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 2 匹) にアジピン酸スピラマイシンを 4 週間静脈
8 内投与 (50 mg/kg 体重/日、5 日間/週投与) した。対照群は設定されなかった。

9 初回投与後に虚脱、痙攣、嘔吐、流涎、チアノーゼ及び運動失調がみられた。その後
10 の投与により頭部振盪及び流涎を示した。血液学的検査及び血液生化学的検査は正常で
11 あった。剖検では肉眼的な異常はみられなかった。絶対又は相対臓器重量にも影響はみ
12 られなかった。病理組織学的検査でも顕著な変化はみられなかった。(参照 8) [参考資料
13 10 : FAS 29 2.2.2.2]

14

15 **(9) 56 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考データ²⁰>**

16 イヌ (雑種、齢不明、雄 14 匹及び雌 6 匹) にアジピン酸スピラマイシンを 56 日間又
17 は死亡するまで経口投与 (500 mg/kg 体重/日) した。対照群には 10 匹を用いた。

18 試験期間中、投与群の半数が投与開始 4 週間後まで生存したが、試験終了時までには 2 例
19 を除く全例が死亡した。

20 一般状態では、様々な程度の食欲不振、流涎、嘔吐、下痢及び異常興奮がみられた。
21 死亡前には、無気力になり蒼白となった。視覚障害が 3 例でみられた。死亡直前には、
22 衰弱、暗色糞、身体の硬直及び脱糞がみられた。

23 摂餌量は、投与開始 1~2 週間後に減少し、死亡前には顕著であった。

24 血液学的検査では、投与群で顕著な貧血がみられ、Ht、RBC 及び Hb が試験期間を

¹⁹ 静脈内投与試験のため、参考データとした。

²⁰ 一用量で実施された試験であるため、参考データとした。

1 通して徐々に減少した。

2 血液生化学的検査では、血漿中の TG 脂質及び Chol が減少した。

3 尿検査では、死亡する前の週に、尿中に Alb 及び Bil がみられた。

4 剖検では、腸には内容物がなく、小腸に緑色の液体が、大結腸に暗緑色の液体がみ
5 られたのみであった。脾臓は褪色、肥大し脆弱であった。膵臓及び肝臓にも褪色がみられ
6 た。副腎の肥大、精巣の萎縮がみられた。

7 病理組織学的検査では、腸管に異常はみられなかった。精巣では精子形成の低下がみ
8 られた。肝臓では類洞内張り 瘻細胞は肥大し、中心静脈は空洞であった。肝細胞は類洞
9 内張り 瘻細胞の肥大により圧迫されているようであった。腎臓ではかなりの損傷
10 (considerable damage) が腎臓でみられ、特にヘンレの係蹄で顕著であった。腎臓の
11 数か所に壊死がみられた。(参照 8、14) [参考資料 10 : FAS 29 2.2.2.2] [参考資料 4 : TRS 815
12 p31] 吉田専門委員修文

13 **【吉田専門委員コメント】**

(脂質について) 原文は Lipids ですが、Chol の記載を考えると TG (トリグリセライ
ド) のことだと思います。

(類洞内皮細胞について) Lining と記載されており、内皮細胞と特定できないため。

14
15 **(10) 28 週間亜急性毒性試験 (イヌ)**

16 イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各 3 匹/群) にアジピン酸スピラマイシンを 28 週間
17 経口投与 (0、60、120 又は 240 mg/kg 体重/日、6 日/週カプセル投与) した。

18 毒性所見を表 33 に示した。

19 体重増加量、血液学的検査及び尿検査において、明らかな影響はみられなかった。

20 血液生化学的検査では、120 mg/kg 体重/日以上投与群で投与開始 13、19 及び 26 週
21 に BUN が増加したが、他の影響はみられなかった。

22 剖検では、240 mg/kg 体重/日投与群で脾腫がみられた。甲状腺及び腎臓に褪色がみら
23 れた。

24 病理組織学的検査では、120 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓及び腎臓の変性変化が顕
25 著であった。精巣萎縮はみられなかった。(参照 8) [FAS 29 2.2.2.2]

26 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、120 mg/kg 体重/日投与群で BUN 増加並
27 びに肝臓及び腎臓の変性変化がみられたことから、本試験における NOAEL は 60 mg/kg
28 体重/日と考えられた。(参照 8) [FAS 29 2.2.2.2]

29
30 表 33 イヌの 28 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雌雄
240	・顕著な活動低下 ・脾腫 ・甲状腺及び腎臓の褪色

120 以上	・ BUN 増加 ・ 肝臓及び腎臓の変性変化
60	毒性所見なし

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

(11) 5日間反復投与試験(サル) <参考データ²¹⁾>

サル(カニクイザル、雌雄2匹/群)にアジピン酸スピラマイシンを5日間静脈内投与(0、240,000、360,000又は540,000 IU/kg体重/日(0、75、112又は169 mg(力価)/kg体重/日))した。

一般状態では、投与中に過度の流涎が全投与群でみられた。筋緊張低下及び吐気発作痙攣(nauseous spasticity)が169 mg(力価)/kg体重/日投与群の数例及び75 mg(力価)/kg体重/日投与群の1例にみられた。[山中専門委員修文]

体重に異常はなかったが、摂餌量は全投与群で減少した。

剖検では投与に起因する影響はみられなかった。

血液学的検査では、169 mg(力価)/kg体重/日投与群でHb、RBC及びHtの僅かな低値がみられた。

血液生化学的検査及び尿検査では異常はみられなかった。

病理組織学的検査は実施されなかった。(参照8) [参考資料10:FAS 29 2.2.2.3]

【山中専門委員コメント】

(吐気痙攣について)直訳すると「吐気を伴う痙攣」ですが、サルなので、吐気を申告できません。吐く仕草をするが吐かないことが続くのを犬、猫などで観察でき、「吐気」としますが、このような吐く仕草自体を「痙攣」と表している可能性があります。

神経症状としての痙攣が起きているとは考えられず、"nauseous"に主な意味があると考えられ、吐き気を示す動作(みぞおち部の発作的緊張のことを痙攣と言っていると考えます)がみられるということで「吐気発作」とか、「吐気動作」などの言葉ではどうでしょうか。

16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

(12) 10日間反復投与試験(ぶり) ①<参考データ²²⁾>

ぶり(当歳魚、平均体重400g、20尾/群)にエンボン酸スピラマイシンを10日間混餌投与(40又は80 mg(力価)/kg体重/日)した。投与期間中及び最終投与後2週間にわたり、死亡数並びに魚体及び行動を観察した。また、最終投与1及び14日後には各群3尾を病理組織学的検査に供した。

その結果、死亡例はみられず、行動異常並びに摂餌状況及び摂餌量の異常はみられなかった。病組織学的検査では、最終投与144時間後²³⁾の80 mg(力価)/kg体重/日群の2例で、肝臓の実質細胞に軽微な萎縮がみられたのみであった。(参照6、13、19) [参考資料12:薬事資料 概要p3] [参考資料14:添付資料(2)] [参考資料13:添付資料(1)]

²¹⁾ 投与期間が短く静脈内投与試験のため、参考データとした。

²²⁾ 被験動物が魚類では哺乳類でないことから参考データとした。

²³⁾ 参照13及び19の試験方法では、病理組織学的検査は最終投与後14日に実施したとあるが、結果の表において114時間と記載している。

1
2 (13) 10日間反復投与試験(ぶり)②<参考データ²⁴>

3 ぶり(当歳魚、平均体重600g、100尾/群)にエンボン酸スピラマイシンを10日間
4 混餌投与(0又は400mg(力価)/kg体重/日)した。投与5日前及び最終投与5日後に体
5 重を測定し、試験期間中の魚体、行動、摂餌状況等について観察した。また、最終投与
6 5日後に各群5尾を検査した。

7 その結果、観察期間中に死亡例はみられず、行動異常並びに摂餌状況及び摂餌量の異
8 常はみられなかった。体重も400mg(力価)/kg体重/日投与群と対照群との間に差はみら
9 れなかった。(参照6、13、19) [参考資料12:薬事資料 概要p4] [参考資料14:添付資料(2)] [参
10 考資料13:添付資料(1)]

11
12 6. 慢性毒性及び発がん性試験

13 (1) 1年間慢性毒性試験(ラット)

14 ラット(系統及び齢不明、雌雄各20匹/群)にアジピン酸スピラマイシンを1年間混
15 餌投与(0、800、2,400又は7,200ppm(0、80、240又は720mg/kg体重/日))し、慢
16 性毒性試験が実施された。投与開始14週後に雌雄各5匹/群を中間剖検に供した。

17 毒性所見を表34に示した。

18 体重について、投与開始14週後には投与の影響は明らかではなかったが、投与終了
19 時には720mg/kg体重/日投与群の雌で増加量の減少がみられた。 [今井専門委員修文]

20 摂餌量及び血液学的検査に異常はみられなかった。

21 剖検では、中間剖検時に240mg/kg体重/日以上投与群の雌で脾臓及び腎臓の相対重
22 量の僅かな増加がみられた。

23 病理組織学的検査では、対照群を除く投与群で肝細胞グリコーゲンの枯渇がみられた
24 が、この所見の毒性学的意義は不明であった。(参照6、8、14) [参考資料12:薬事資料 概
25 要p4] [参考資料10:FAS 29 2.2.2.1] [参考資料4:TRS 815 p31]

26 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、720mg/kg体重/日投与群の雌で体重増加
27 量の減少抑制並びに肝臓、腎臓及び副腎の相対重量の増加がみられたことから、本試験
28 におけるNOAELは240mg/kg体重/日と考えられた。 [今井・吉田専門委員修文]

29 [参考資料12:薬事資料 概要p4] [参考資料10:FAS 29 2.2.2.1] [参考資料4:TRS 815 p31]

30
【事務局より】

参照8(JECFAの評価書)では本試験のNOELを記載していませんが、本専門調査会
の判断としてNOAELを記載することでよいかご検討お願いいたします。

【今井専門委員コメント】

事務局の評価案に賛成です。

【吉田専門委員コメント】

²⁴ 被験動物が魚類でほ乳類でないこと、投与期間が短いことから参考データとした。

ラットの1年間慢性毒性試験も2年間慢性毒性試験も体重増加抑制と相対重量の増加を最小中毒量と判断しているようですので、同じ基準でNOAELを判定するとよいと思います。

【事務局より】

事務局としては、本試験では体重増加量の抑制のみをNOAELの設定根拠として捉え、現在の記載にしています。本試験での臓器の絶対重量は不明ですが、臓器の相対重量の増加もNOAELの設定根拠として記載したほうがよいかご検討お願いいたします。

【吉田専門委員コメント】

相対重量の増加なので毒性とすることに異論もあるかと思いますが、90日間までの試験をみかえすと腎臓と副腎は標的臓器で、肝臓への軽い影響もあるようですので、毒性としておいたほうがよいのではないのでしょうか。

1

2 表34 ラットを用いた1年間慢性毒性試験でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
720	(投与終了時) ・肝臓、腎臓及び副腎の相対重量増加	(投与終了時) ・体重増加量抑制 今井専門委員修文 ・肝臓、腎臓及び副腎の相対重量増加
240 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

3

4 (2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)

5 イヌ (ビーグル種、齢不明、雌雄各4頭/群) にアジピン酸スピラマイシンを2年間混
6 餌投与 (0、3,000、4,000、5,000 又は 6,000 ppm(0、75、100、125 又は 150 mg/kg 体
7 重/日)) し、慢性毒性試験が実施された。試験開始 70 週から追加の雌雄各 1 頭に 150
8 mg/kg 体重/日を混餌投与し、その 45 週後に薬物非含有の基礎飼料に切り替え、回復試
9 験を行った。

10 毒性所見を表 35 に示した。

11 試験期間中に死亡はみられず、一般状態にも異常はみられなかった。

12 体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿定性検査、血圧及び心拍数に投与の影
13 響はみられなかった。

14 投与開始 28 週で眼科学的变化が顕著にみられた。この変化は投与開始 43、82 及び
15 105 週でも明確であり、100 mg/kg 体重/日以上投与群で発現した。この変化は、構造的
16 損傷を伴う脈絡膜上の光沢タペタムの斑点沈着であった。試験開始 70 週から追加した 2
17 匹では、投与 15 日後にタペタムに変化がみられ、投与 45 日後にはこれらの影響は本試
18 験で観察されたものと同様の重篤度であった。基礎飼料に切り替えると、この変化は 14
19 日以内に消失した。視力の低下はみられなかった。しかし、125 mg/kg 体重/日以上投与
20 群では、試験開始 65 週で遠近調節の不全及び光感受過敏性の不全を示し、両群の被験

1 動物の舌には青く変色した部分がみられた。山中専門委員修文

2 病理組織学的検査では、肝臓、脾臓、前立腺、膵臓、リンパ節、胃、胆嚢、胆管、副
3 腎及び小腸を含むいくつかの器官で変性変化がみられた。これらの所見は 125 mg/kg 体
4 重/日以上投与群で顕著であり、100 mg/kg 体重/日投与群では少なかった。みられた変
5 化の大部分は細胞の空胞化であった。125 mg/kg 体重/日以上投与群で、心臓の一部の小
6 細動脈壁が肥厚した。吉田専門委員修文

7 網膜の空胞化及び萎縮性変化が 125 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた。回復試験
8 に用いた 2 匹に網膜の傷害損傷はみられなかった。(参照 6、8、14) [参考資料 12: 薬事
9 資料 概要 p5] [参考資料 10: FAS 29 2.2.2.2] [参考資料 14: TRS 815 p31-32] 今井専門委員修
10 文

11 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、100 mg/kg 体重/日以上投与群に脈絡膜の
12 光沢タペタムの着色斑点沈着及び肝臓、脾臓等の組織の変性変化がみられたことから、
13 本試験における NOAEL は 75 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 6、8、14) [参考資料
14 12: 薬事資料 概要 p5] [参考資料 10: FAS 29 2.2.2.2] [参考資料 14: TRS 815 p31-32] 今井・
15 吉田専門委員修文

16 【事務局より】下線部和訳のご確認をお願いいたします。

a flecking of the pigment of the tapetum lucidum with degrees of absence of this structure

【中山専門委員コメント】

脈絡叢輝板（タペタム）の構造消失をともなう斑状色素沈着

【吉田専門委員コメント】

タペタムの種々の程度の欠損構造的損傷を伴う脈絡膜上の光沢タペタムの斑点沈着

【今井専門委員コメント】

脈絡膜タペタム（輝板）の種々の程度の欠損による構造的損傷を伴う脈絡膜上の光沢タ
ペタムの着色斑点沈着

17 表 35 イヌの 2 年間慢性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雌雄
125 以上	・心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎及び膵臓の絶対及び相対重量増加 ・網膜の空胞化及び萎縮性変化 ・心臓細動脈壁の一部肥厚
100 以上	・構造的損傷を伴う脈絡膜上の光沢タペタムの <u>着色斑点沈着</u> <u>今井専門委員修文</u> ・肝臓、脾臓、前立腺、膵臓、リンパ節、胃、胆嚢、胆管、副腎及び小腸等の 変性変化
75	毒性所見なし

1 (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

2 ラット(SD系、齢不明、雌雄各50匹/群)にアジピン酸スピラマイシンを2年間混
3 餌投与(0、1,500、3,000又は6,000 ppm(0、75、150又は300 mg/kg体重/日))し、
4 慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

5 毒性所見を表36に示した。

6 投与群における死亡率の増加はみられなかった。

7 試験期間中、一般状態に異常はみられなかったが、300 mg/kg体重/日投与群で体重増
8 加量の僅かな抑制(試験終了時の対照群に比較して約17%)がみられた。

9 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では影響はみられなかった。

10 病理組織学的検査では、投与に起因する影響はみられず、腫瘍発生率の増加もみられ
11 なかった。(参照6、8、14) [参考資料12:薬事資料 概要p7] [参考資料10:FAS 29 2.2.3.1]
12 [参考資料4:TRS 815 p32]

13 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、300 mg/kg体重/日投与群で僅かな体重増
14 加抑制並びに腎臓及び子宮重量の僅かな増加がみられたことから、本試験における
15 NOAELは150 mg/kg体重/日と考えられた。発がん性はみられなかった。 [今井専門委
16 員修文]

17 【事務局より】

体重増加抑制と、腎臓及び子宮重量の増加を毒性所見としてよいか、御審議をお願い
いたします。(参照8(JECFAの評価書)では、本試験のNOELを300 mg/kg体重/日と
しています。)

なお、事務局としては、腎臓及び子宮重量の増加については、参考資料の原文から相
対重量ではなく絶対重量の増加と考えたことから、NOAELの設定根拠の一つとして記
載しました。この判断でよいかについてもご検討お願いいたします。

【吉田専門委員コメント】

原文からだ絶対か相対かわからないので、ご提案のように「重量」でよいと思いま
す。精巣毒性はありますが、雌の生殖器への影響ははっきりしません。しかし、否定す
ることもできないので、子宮、腎臓とも投与の影響としておいてはどうでしょうか。

【今井専門委員コメント】

NOAELの値には賛成ですが、病理組織学的変化を伴わない臓器重量の変化は
NOAELの要件にしないこともあるので削除しました。

18 表36 ラットの2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験における毒性所見

投与量 (mg/kg体重/日)	雌雄
300	・体重増加量の僅かな抑制 ・腎臓及び子宮重量の僅かな増加

150 以下	毒性所見なし
--------	--------

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖毒性試験（ラット）＜参考データ²⁵＞

ラット（系統及び匹数不明、雄）にスピラマイシンを 8 日間投与（30 mg/kg 体重/日、投与経路不明）した。

その結果、精祖原細胞における有糸分裂異常及び減数分裂異常がみられた。精母細胞のにおける核変性退化は顕著にみられ明らかであり、生殖細胞精巣中の酵素活性（グルコース-6-リン酸脱水素酵素、コハク酸デヒドロゲナーゼ及び乳酸脱水素酵素）の、胚細胞中でより低値がみられであった。これらの変化は雄の繁殖能力を低下させると考えられたが、その低下の程度については本試験から評価することはできなかった。（参照 6、8） [参考資料 12：薬事資料 概要 p6] [参考資料 10：FAS 29 2.2.4.1] 桑形専門委員修文

(2) 生殖発生毒性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、約 30 匹/群）の妊娠 5～15 日にアジピン酸スピラマイシンを強制経口投与（0、100、200 又は 400 mg/kg 体重/日）した。母動物は妊娠 21 日に自然分娩をさせ、妊娠 21 日に出産しなかった動物については帝王切開し子宮内容物の検査を実施した。分娩後に児動物を検査し、母動物に戻して生後 30 日間飼育した後、児動物を剖検した。 桑形・小林専門委員修文

母動物では、400 mg/kg 体重/日投与群において摂餌量が僅かに減少し、試験開始 15 及び 19 日には対照群と比較して有意な体重の減少がみられた。

投与群において胎児胚毒性はみられず、出生時体重にも影響はみられなかった。出生後の発達及び死亡率に投与の影響はみられなかった。生後 30 日において投与群の児動物の体重に投与の影響はみられなかった。（参照 6、8、14） [参考資料 12：薬事資料 概要 p6] [参考資料 10：FAS29 2.2.6.1] [参考資料 4：TRS 815 p32] 桑形専門委員修文

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、400 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少を伴う有意な体重減少がみられたことから、母動物の NOAEL は 200 mg/kg 体重/日、児動物の NOAEL は 400 mg/kg 体重/日と考えられた。~~催奇形性はみられなかった。~~ 桑形専門委員修文

【事務局より】
参照 8（JECFA の評価書）では本試験の NOEL を記載していませんが、本専門調査会の判断として NOAEL を記載することでよいかご検討お願いいたします。

【桑形専門委員コメント】
NOAEL 設定に問題はないと思いますが、催奇形性の評価が出来る試験系ではありません（妊娠維持、出産、児の生存性を評価）。

30

²⁵ 投与経路が特定されないため、参考データとした。

1 (3) 発生毒性試験（ラット）＜参考データ²⁶＞

2 ラット（SD系、20匹/群）の妊娠6～15日にアジピン酸スピラマイシンを静脈内投与
3（0、90,000、180,000、又は270,000 IU/kg体重/日（0、28、56又は84 mg(力価)/kg体
4重/日））した。妊娠21日に帝王切開し、子宮内容物について調べた。

5 母動物では、84 mg/kg体重/日投与群で投与直後に短時間（5分間）の運動失調及び
6振戦がみられ、流涎を呈する動物個体もみられた。他に母体毒性はみられなかった。摂
7餌量又は体重に投与の影響はみられず、試験終了時の剖検でも影響はみられなかった。

8 黄体数、着床数、生存胎児数、及び吸収胚数に投与の影響はみられなかった。56 mg/kg
9体重/日投与群において、僅かなだが有意な胎児体重の低値がみられたが、いずれも背景
10データの範囲内であった。桑形・小林専門委員修文

11 本試験において、胎児の異常の発生頻度の増加はみられなかった。（参照6、8、14）[参
12考資料12：薬事資料 概要 p6] [参考資料10：FAS 29 2.2.6.2] [参考資料4：TRS 815 p32]

13
14 【小林専門委員コメント】

文章全体として「動物」と「個体」の文言を統一したらいかがでしょうか。

15 【事務局より】

「動物」に修正しました。

16 (4) 発生毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）＜参考データ²⁷＞

17 マウス、ラット及びウサギの妊娠5～15日にエンボン酸スピラマイシンを経口投与
18（400 mg(力価)/kg体重/日）した。

19 その結果、胎児中毒性作用、胎児の子宮内での成長に対する影響障害及び催奇形性は
20みられなかった。（参照6、19）[参考資料12：薬事資料 概要 p6] [参考資料13：添付資料(1)]

21 桑形専門委員修文

22 (5) 発生毒性試験（ウサギ）①

23 ウサギ（フォーブ・ド・ブルゴーニュ種、約20匹/群）の妊娠6～16日にアジピン酸
24スピラマイシンを経口投与（0、100、200又は400 mg/kg体重/日）した。被験動物は
25妊娠28日に帝王切開し、子宮内容物について調べた。胎児については、肉眼的異常、
26性別及び骨格異常を調べた。

27 母動物では、200 mg/kg体重/日以上投与群で、摂餌量がわずかに減少した。投与期間
28中妊娠を継続した動物個体では、体重に投与の影響はみられなかったが、流産した動物
29個体では対照群に比べて体重が減少した。いずれの群でも死亡例はみられなかった。

30 剖検の結果では、200 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で著しい盲腸の拡張がみられ
31た。実試験報らが実施した小規模の試験（スピラマイシンを12日間経口投与）では、
32200及び400 mg/kg体重/日投与群で盲腸重量がそれぞれ43及び70%増加し、腸内細菌
33叢に対する顕著な影響が示唆された。桑形・小林専門委員修文

²⁶ 静脈内投与試験のため、参考データとした。

²⁷ 試験内容が乏しいことから、参考データとした。

1 着床数は、投与群と対照群で同様であった。100 mg/kg 体重/日投与群では胎児毒性は
2 みられず、対照群と比較して吸収率は低く、生存胎児数は多かった。しかし、200 mg/kg
3 体重/日以上投与群では著しい胎児毒性がみられた。帝王切開時まで妊娠を継続した母動物
4 の一腹当たりの生存胎児数に投与の影響はみられなかったが、途中で流産した母動物
5 の一腹当たりの生存胎児数は有意に減少した。~~流産した母動物において、~~吸収胚数は
6 顕著に増加していた。100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群では、胎児体重及び骨化の程度
7 に投与の影響はみられなかった。400 mg/kg 体重/日投与群では、顕著な胎児体重の減少
8 という形~~で~~発育遅延を呈したが~~骨化程度~~は正常であった。催奇形性はみられなかった。

9 (参照 8、14) [参考資料 10 : FAS 29 2.2.6.3] [参考資料 4 : TRS 815 p32] 桑形専門委員修文

10 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、200 mg/kg 体重/日以上投与群において摂
11 餌量の減少等がみられたことから、母動物に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考
12 えられた。また、200 mg/kg 体重/日以上投与群では流産をした母動物において一腹当
13 りの生存胎児数の顕著な減少といった胎児毒性がみられたことから、胎児に対する
14 NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。 桑形専門委員修文

15 **【事務局より】**

参照 8 (JECFA の評価書) では本試験の NOEL を記載していませんが、本専門調査
会の判断として NOAEL を記載することでよいかご検討お願いいたします。

【桑形専門委員コメント】

NOAEL 設定はできると思います。

16
17 **(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②<参考データ²⁸>**

18 ウサギ (NZW 種、14 匹/群) の妊娠 6~19 日にアジピン酸スピラマイシンを静脈内
19 投与 (0、90,000、180,000 又は 270,000 IU/kg 体重/日 (0、28、56 又は 84 mg(力価)/kg
20 体重/日)) した。妊娠 29 日に帝王切開し、子宮内容物について調べた。

21 母動物では、試験期間中、対照群 4 例及び 84 mg(力価)/kg 体重/日投与群 2 例が死亡
22 又は瀕死状態により切迫殺~~された~~。これらの動物のを剖検の結果したが、投与による
23 影響はみられなかった。投与後に不随意的な咀嚼 (involuntary mastication)、流涎及
24 び呼吸促迫が対照群を含む全群でみられた。~~これらの変化は被験物質投与群でより顕~~
25 ~~著であったが、用量相関性はみられなかった。体重及び摂餌量に投与の影響はみられな~~
26 ~~かった。剖検の結果、~~は影響はみられなかった。 桑形・小林専門委員修文

27 着床数、生存胎児数、着床前及び着床後胚死亡数、胎児体重及び胎盤重量に投与の影
28 響はみられなかった。また、胎児の異常の発生頻度の増加はみられなかった。(参照 8、
29 14) [参考資料 10 : FAS 29 2.2.6.3] [参考資料 4 : TRS 815 p32]

30

²⁸ 静脈内投与試験のため、参考データとした。

1 8. その他の毒性試験

2 (1) 皮膚感作性試験 (モルモット)

3 モルモット (Dunkin-Hartley 種、齢、性及び匹数不明) を用いてスピラマイシンの
4 皮膚感作性について調べた。皮内及び局所投与により感作し、その後それぞれ皮内及び
5 局所投与により惹起投与した。アレルギー反応はみられなかった。(参照 6、8) [参考資
6 料 12 : 薬事資料 概要 p7] [参考資料 10 : FAS 29 2.2.7]

8 9. ヒトにおける知見

9 スピラマイシンは、ヒトにおいて薬剤代謝酵素活性に影響を及ぼさないと考えられる。
10 スピラマイシンは、ヒトにおけるテオフィリン、アンチピリン又はセファロスポリンの
11 代謝に影響しなかった。また、チトクローム P450 に結合しないと考えられる。

12 フランスの副作用報告では、ヒトに対する影響は低いことが示唆された。軽度の胃腸
13 障害がスピラマイシンによる治療後にみられた。500 mg/ヒトの用量 (約 7.5 mg/kg 体
14 重) で 1 日 4 回 5 日間投与した結果、血性下痢を伴う重篤な腹部の痙攣がみられた。投
15 与を中止すると、24 時間以内にその症状は消失した。しかし、イヌを用いた試験ではス
16 ピラマイシンは腸蠕動に影響を及ぼしてはならず、ヒトにおける作用機序は不明である。

17 スピラマイシンの投与により食道の潰瘍発生例が 1 例報告されている。

18 スピラマイシンの投与による肝炎の発生例の報告はない。

19 動物における感作性試験で陰性結果が得られているにもかかわらず、スピラマイシン
20 を使用する農業従事者及び獣医師で接触性皮膚炎が誘発された。その影響はパッチテス
21 トで確認された。気管支喘息もまた、スピラマイシンに暴露された使用者で報告されて
22 いる。

23 アレルギー性皮膚血管炎がスピラマイシンによる治療後に 1 例報告されている。(参
24 照 8) [参考資料 10 : FAS 29 2.3]

26 10. 一般薬理試験

27 (1) 中枢神経に対する作用

28 スピラマイシンは、ヒキガエルの摘出心臓及び生体位のウサギの心臓に対し、大量投
29 与又は高濃度で抑制的に作用する。また、ウサギにおいて、呼吸を一過性かつ軽度に抑
30 制する。

31 血圧に対しては降圧作用を示す。この作用は、抗ヒスタミン薬の前処理により、明ら
32 かに拮抗されたことから、スピラマイシンの降圧作用はヒスタミンを遊離させることに
33 より発現すると考えられる。(参照 19) [参考資料 13 : 添付資料(1) p91]

35 (2) 末梢作用

36 ウサギの耳殻血管及びカエルの後肢血管に対し、スピラマイシンの大量投与で拡張作
37 用がみられる。この作用は、アドレナリンと拮抗することから、スピラマイシンは自律
38 神経の末梢に作用すると考えられる。また、スピラマイシンはウサギの皮膚血管透過性
39 を亢進させる。

40 スピラマイシンは、神経筋接合部において、運動神経に対しては何の作用もせず、直

1 接骨格筋に作用する。(参照 19) [参考資料 13 : 添付資料(1) p91]

3 (3) 平滑筋に対する作用

4 スピラマイシンの高濃度又は大量投与により、ウサギの摘出腸管は緊張するが、モル
5 ムットの摘出腸管では弛緩する。これらの作用は、アトロピン又はアドレナリンを投与
6 しても緩解されず、パパベリンの投与により初めて弛緩されることから、スピラマイシ
7 ンの平滑筋に対する直接作用により発現すると考えられる。

8 摘出尿管に対しては、大量投与で強度の抑制を示す。(参照 19) [参考資料 13 : 添付資料
9 (1) p91]

11 (4) 酵素に対する影響

12 マウス (近交系 Balb/c) にスピラマイシンを 1 日 2 回 3 日間投与 (12.5 及び 25 mg/kg
13 体重、投与経路不明) した結果、ペントバルビタール誘導睡眠時間に影響を及ぼさな
14 かったことから、薬剤代謝酵素に影響しないことが示唆された。(参照 8) [参考資料 10 : FAS
15 29 2.1.3]

17 1 1. 微生物学的影響に関する試験

18 (1) ヒト腸内細菌叢由来株臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ①

19 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影響についての調
20 査」(平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施)において、ヒトの腸内細菌叢からの臨床分
21 離株等に対するスピラマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。
22 (表 37)

24 表 37 スピラマイシンのヒト腸内細菌叢由来株に対する MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	128～>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	2	0.5～>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	128	8～>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	0.25	0.12～>128
<i>Eubacterium</i> sp.	20	≤0.06	≤0.06～0.25
<i>Clostridium</i> sp.	30	32	2～>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	1	≤0.06～16
<i>Prevotella</i> sp.	20	1	0.12～4
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	1	0.5～4
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	1	1～64

1
2
3
4
5

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Eubacterium* sp. の 0.06 µg/mL 以下であった。本調査の結果から、MIC_{calc}²⁹は 0.347 µg/mL (0.000347 mg/mL) と算出された。(参照 20) [参考資料 6 : 18 年度調査事業]

【石原専門委員コメント】

- (1) (タイトルについて) 資料には、患者等からの分離と記載があるが、過去の評価書との表現の統一をどうすべきか。また、表 37 のタイトルとの整合性を検討すべき。セフトオフルの評価書では、「腸内細菌叢からの分離株」、や「ヒト消化管由来偏性嫌気性菌及び通性嫌気性菌」という語句が使用されている。
- (2) 臨床分離株との記載は、疾病の原因菌であるような印象を受けるのではないか。
- (3) 表 37 について、通性嫌気と嫌気の区分についても、セフトオフルの評価書案では、その表記が削除されているので、統一の必要性はないのか。

【事務局】

- (1) 過去の評価書案でいただいたご指摘等を踏まえて、修正し、表 37 のタイトルも修正しました。
- (2) 臨床という単語を削除しました。
- (3) 削除しました。

6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

(2) ヒト大腸内嫌気性細菌叢由来株臨床分離菌に対する MIC^②

ヒト大腸内の嫌気性細菌叢の代表的 4 菌種 (*Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium* 及び *Peptostreptococcus* sp. 属) における 8 菌株の MIC が得られた。純培養の被検菌 10⁶ CFU/mL の濃度における純粋培養で、MIC は 0.25~2 µg/mL の範囲であった。10⁹ CFU/mL の接種濃度では 2~>128 µg/mL であった。混合培養では、10⁶ CFU/mL の濃度で 16 µg/mL、10⁹ CFU/mL の濃度で >128 µg/mL であった。最頻値 MIC³⁰は 10⁶ CFU/mL の濃度で 0.5 µg/mL とされた。(参照 8、14) [参考資料 10 : FAS 29 2.2.8] [参考資料 4 : TRS 815 p32] 石原専門委員修文

(3) ヒト腸内細菌叢由来株臨床分離菌に対する MIC^{②③} 石原専門委員修文

健常なヒト腸内細菌叢由来の 9 菌種 (各菌種 10 又は 20 菌株) に対するスピラマイシンの MIC の *in vitro* の評価が実施された。優勢細菌叢は偏性嫌気性菌 (*Bacteroides* sp.、*Fusobacterium* sp.、*Bifidobacterium* sp.、*Eubacterium* sp.、*Clostridium* sp.、*Lactobacillus* sp. 及び *Peptostreptococcus* sp.、各 10 菌株) で構成され、10⁹ CFU/mL の濃度で試験を実施した。また、二番目に主要な細菌叢は、通性好気性-嫌気性及び微好気性菌 (*E.coli* 及び *Enterococcus faecalis* の 20 菌株) で構成され、10⁷ CFU/mL の濃度で試験を実施した。全部で 110 菌株を試験し、MIC は 1 µg/mL 以上であった。~~99 菌~~

²⁹ 薬剤がその菌に対して活性を有する最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90% 信頼限界の下限值

³⁰ 測定に用いた菌株の MIC のうち最も高頻度に観察された MIC (参照 8)

1 ~~株において、~~MIC₉₀は、128 µg/mL以上であった。(参照 10、21) [参考資料 5 : TRS 855 p39]
2 [参考資料 11 : FAS 34 2.1.1] 石原専門委員修文

4 (4) 5日間経口投与試験 (ヒト)

5 健常なヒトボランティア 6名にスピラマイシン 1gを1日2回5日間にわたり経口投
6 与し、糞便及び口腔細菌叢への影響を調べた。糞便及び唾液試料を投与前、投与期間中
7 並びに最終投与7及び21日後に採取した。

8 投与開始5日後(最終投与日)の糞便中からは689±48 µg/g³¹の濃度のスピラマイシ
9 ンが検出された。

10 口腔内において、腸内細菌、腸球菌、ブドウ球菌又は真菌の定着増加はみられなかつ
11 た。

12 糞便中では、嫌気性菌数にスピラマイシン摂取の影響はみられず、腸内細菌及び腸球
13 菌数にも投与の影響はみられなかった。同様に、~~真菌糸状菌~~、ブドウ球菌又は緑膿菌の
14 増加もみられなかった。投与期間中には、高濃度のスピラマイシンに対して耐性を有す
15 る腸内細菌数の増加がみられた。同様に、投与期間中の嫌気性菌及び腸球菌の MIC も
16 上昇した。石原専門委員修文

17 これらのことから、スピラマイシンは2g/ヒト/日(約33 mg/kg 体重/日)を投与した
18 健常なヒトの腸内細菌叢に限定的な影響があると考えられた。(参照 8、14) [参考資料 10 :
19 FAS 29 2.2.8、4] [参考資料 4 : TRS 815 p33]

21 (5) 無菌マウスを用いた *in vivo* 試験

22 健常なヒトボランティア由来の糞便中細菌叢の希釈物を嫌気的に無菌マウス(6週齢、
23 雌 20匹)に移植し、ヒトの腸内細菌叢の大腸菌群及び腸球菌に対するスピラマイシン
24 の影響について調べた。ヒト腸内細菌叢を移植する前に *Bacteroides fragilis* を移植した。
25 被験動物は、ヒト腸内細菌叢の移植7日後に5匹ずつ4群に分け、表38のとおりスピ
26 ラマイシンを32日間飲水投与した。石原専門委員修文

28 表 38 ヒト腸内細菌叢を移植した無菌マウスの32日間飲水投与試験における飲水濃度

群	動物数 (匹)	投与物質又はスピラマイシン濃度
1 (陰性対照)	5	0 mg/L
2 (陽性対照)	5	200 mg/L
3	5	0.2 mg/L (50 µg/kg 体重/日相当 ³²)
4	5	0.4 mg/L (100 µg/kg 体重/日相当)

【石原専門委員コメント】

(第3群について) 参考資料5では40 µg/kg 体重/日となっています。

³¹ 参照 14 では「a concentration of 689±48 µg (SD) of spiramycin in faeces」と記載されていることか
ら、「µg/g」と記載した。

³² 参照 10 では、40µg/kg 体重/日と記載されている。

【事務局より】

脚注に参考資料 5 (参照資料 10) では 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と記載されている旨を追記しました。

1
2 投与開始 0、9 (10 回投与後) 及び 32 日後に採取した糞各 10 試料について、グラム
3 陰性嫌気性菌、グラム陽性嫌気性菌、大腸菌群及び腸球菌の総数を測定した。さらに、
4 分離した大腸菌群は、512 mg/L スピラマイシン加 PCB-デソキシコレート寒天培地を用
5 いて、腸球菌は 4 mg/L スピラマイシン加胆汁エスクリン寒天培地を用いて、スピラマ
6 イシン耐性の程度についても評価した。

7 スピラマイシン耐性大腸菌群の比率は、全ての濃度の投与群において影響がみられな
8 かった。石原専門委員修文

9 スピラマイシン耐性腸球菌の比率は、第 3 群では陰性対照と同様であった。第 2 群 (陽
10 性対照) 及び第 4 群では、スピラマイシン耐性腸球菌の比率が増加した。

11 しかし、陰性対照群においてスピラマイシン耐性大腸菌群及び腸球菌の比率の変動が
12 試験期間を通じて大きかった (大腸菌群 : 1.2~28%、腸球菌 : 4.7~55%) ことから、
13 第 3 及び 4 群においてスピラマイシン耐性の腸球菌の比率が有意に増加したかどうかは
14 不確かであると考えられた。石原専門委員修文

15 また、マウスの糞中の大腸菌群及び腸球菌の総数並びに耐性菌数の測定のために用い
16 た選択培地のスピラマイシン濃度は一濃度のみであったことから、この点についても考
17 慮しなければならないと考えられた。(参照 10、21) [参考資料 5 : TRS 855 p38-39] [参考資
18 料 11 : FAS 34 2.1.1] 石原専門委員修文

19
20 Ⅲ. 食品健康影響評価

21 1. 諸外国の評価書

22 (1) JECFA における評価

23 JECFA では、スピラマイシンの毒性試験及びヒトの腸内細菌叢に対する影響を調べ
24 た試験の結果の中で、*in vitro* の MIC を測定した試験の結果を安全性の評価に用いるの
25 が最も適切であると考えられた。

26 [II. 11. (2)]のヒト大腸内の嫌気性細菌叢由来臨床分離菌を用いた試験で得られた最
27 頻値 MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を基に、標準的 *in vitro* 条件の細菌の発育阻害のデータを腸内にお
28 ける発育条件に外挿する不確実性を考慮し、ヒトの腸内細菌叢に影響を及ぼさない濃度
29 は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ³³ (1 $\mu\text{g}/\text{g}$ に相当) と推定された。石原専門委員修文

30 [II. 11. (4)]のヒトボランティアの 5 日間経口投与 (1 g のスピラマイシンを 1 日 2
31 回投与) 試験では、投与 5 日後の糞便中に 689 \pm 48 $\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度のスピラマイシンが検
32 出されたことから、利用可能な経口投与の分画は 5%と推定された。さらに個人差を考

³³ 最頻値 MIC 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を、感受性菌の MIC の範囲を十分にカバーするために 10 で除し、さらに MIC 測定時の細菌濃度、培養や嫌気状態、スピラマイシン活性に対する腸内の好ましくない pH を考慮して 20 を乗じることによって、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が得られた。

1 慮した追加の安全係数 10 が適用された。

2 その結果、第 38 回会議（1990 年）では、下記の計算式で示されるとおり、暫定的な
3 一日摂取許容量（ADI）として、微生物学的 ADI の 5 µg/kg 体重/日（0.005 mg/kg 体
4 重/日）を設定した。

$$\begin{aligned} \text{微生物学的 ADI} &= \frac{\text{ヒトの腸内細菌叢に影響を与えない濃度} \times \text{一日糞便量}}{\text{利用可能な経口投与の分画} \times \text{安全係数} \times \text{ヒトの体重}} \\ &= \frac{1(\mu\text{g/mL}) \times 150(\text{g})}{0.05 \times 10 \times 60(\text{kg})} = 5(\mu\text{g/kg 体重}) \end{aligned}$$

6
7 第 43 回会議（1994 年）では、新たに追加されたの微生物学的試験（III. 11. (3)）
8 の結果も踏まえてから、第 38 回会議で評価されている限定的な菌株数で実施された試
9 験結果が裏付けられたとし、上述の式における安全係数を不要と 10 から 1 に見直し、
10 ADI として 50 µg/kg 体重/日が設定された。

11 12 (2) EMEA における評価

13 当初、JECFA の安全性評価を追認し、暫定的な ADI として 50 µg/kg 体重/日を設定
14 した。その後、JECFA の評価に用いられた資料を同様に評価することで、ADI として
15 50 µg/kg 体重/日とした。（参照 22、23）[参考資料 2、3：EMEA(1)、(2)]

16 17 2. 食品健康影響評価

18 (1) 毒性学的 ADI について

19 スピラマイシンについては、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られ
20 ていることから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、閾値の設定は可
21 能であると考えられた。また、発がん性もみられなかったことから、毒性学的 ADI を設
22 定することが可能であると判断した。

23 各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験の最小の NOAEL は、イヌ
24 を用いた 28 週間亜急性毒性試験における 60 mg/kg 体重/日であった。

25 毒性学的 ADI の設定に当たっては、この NOAEL 60mg/kg 体重/日に安全係数として
26 ○300（種差 10、個体差 10、二世代十分な生殖毒性試験が実施さ得られていないことの
27 ○3）を適用し、0.2 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられる。

28 【事務局より】

JECFA では、得られた試験の中で *in vitro* の MIC の試験の結果を安全性の評価に用
いるのが最も適切であると結論し、毒性学的 ADI を設定していません。

本専門調査会は、毒性学的 ADI を設定するという事でよいかご検討お願いいたしま
す。

【事務局より】

安全係数の設定根拠及びその係数について、ご検討お願いいたします。

(1) 設定根拠として、「二世世代繁殖毒性試験が実施されていないこと」でよろしいでしょうか？

(2) 係数について、以下の2案を考えました。ご検討よろしくをお願いいたします。

(案1)

…NOAEL 60mg/kg 体重/日に安全係数として 200 (種差 10、個体差 10、二世世代繁殖毒性試験が実施されていないことの 2) を適用し、0.3 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられる。

(案2)

…NOAEL 60mg/kg 体重/日に安全係数として 300 (種差 10、個体差 10、二世世代繁殖毒性試験が実施されていないことの 3) を適用し、0.2 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられる。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

(2) 微生物学的 ADI について

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」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。

スピラマイシンの MIC_{calc} は 0.000347 mg/mL、結腸内容物に 220 g、微生物が利用可能な経口用量の分画 (細菌が暴露される分画) に 0.05、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。

$$\text{ADI} = \frac{0.000347^1 \times 220^2}{0.05^3 \times 60^4} = 0.025 \text{ mg/kg 体重/日}$$

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

1): MIC_{calc}: 薬剤がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC₅₀ の 90% 信頼限界の下限値 (mg/mL)

2): 結腸内容物の量 (g)

3): ヒトの経口投与試験における糞便中のスピラマイシン濃度から利用可能な経口投与の分画として、0.05 を適用

4): ヒトの体重 (kg)

(3) ADI の設定について

スピラマイシンの微生物学的 ADI 0.025 mg/kg 体重/日は、毒性学的 ADI 0.2 mg/kg 体重/日より小さいことから、スピラマイシンの ADI としては、0.025 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断した。

以上より、スピラ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。

1
2
3
4
5
6
7

スピラマイシン 0.025 mg/kg 体重/日

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

1

2 表 39 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	発生毒性	0、100、200、400 (アジピン酸スピラマイシン・強制経口投与)	— 催奇形性なし
ラット	4 週間亜急性毒性	250、1,000 (アジピン酸スピラマイシン・経口投与)	—
	32 日間亜急性毒性	0、28.12、8、56.35、6、84.4 (アジピン酸スピラマイシン・静脈内投与)	2.8 流涎等の臨床症状、体重増加抑制、肝重量増加
	8~10 週間亜急性毒性	0、200、600 (アジピン酸スピラマイシン・皮下投与)	—
	13 週間亜急性毒性	雄：140、718、3,695 雌：162、785、3,911 (エンボン酸スピラマイシン・混餌投与)	140 好中球、リンパ球の減少
	1 年間慢性毒性	0、80、240、720 (アジピン酸スピラマイシン・混餌投与)	240 体重増加抑制、肝臓、腎臓、副腎の相対重量の増加
	2 年間慢性毒性発がん性併合	0、75、150、300 (アジピン酸スピラマイシン・混餌投与)	300 発がん性なし
	生殖毒性	30	—
	発生毒性	0、28、56、84 (アジピン酸スピラマイシン・静脈内投与)	— 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	0、100、200、400 (アジピン酸スピラマイシン・経口投与)	—
	発生毒性	0、28、56、84 (アジピン酸スピラマイシン・静脈内投与)	— 催奇形性なし
イヌ	4 週間亜急性毒性	200、500 (アジピン酸スピラマイシン・経口投与)	—
	4 週間亜急性毒性	7.5、112.5、168.8	7.5

		(アジピン酸スピラマイシン・静脈内投与)	脾臓の絶対及び相対重量増加、並びに病理組織学的変化
	4週間亜急性毒性	50 (アジピン酸スピラマイシン・静脈内投与)	—
	56日間亜急性毒性	500 (アジピン酸スピラマイシン・経口投与)	—
	28週間亜急性毒性	0、60、120、240 (アジピン酸スピラマイシン・経口投与)	60 BUNの上昇、肝臓及び腎臓の変性
	2年間慢性毒性	0、75、100、125、150 (アジピン酸スピラマイシン・混餌投与)	75 網膜損傷
サル	5日間反復投与	0、75、112、169 (アジピン酸スピラマイシン・静脈内投与)	75
毒性学的 ADI			—
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.05
微生物学的 ADI 設定根拠			健常なヒト腸内細菌叢由来菌の MIC : JECFA 式
ADI			0.05

1
2

1
2

〈別紙 1 : 代謝物略称〉

略称等	名称
代謝物 A	<u>スピラマイシン I のシステイン抱合体</u>
代謝物 B	<u>スピラマイシン III のシステイン抱合体</u>
代謝物 C	<u>代謝物 E のシステイン抱合体</u>
代謝物 D	<u>代謝物 F のシステイン抱合体</u>
代謝物 <u>EA</u>	<p>スピラマイシン I の脱ミマイカロース体 (ネオスピラマイシン I)</p> <p>IUPAC 名 : 2-[(4R,5S,6S,7R,9R,10R,11E,13E,16R)-6-[(2S,3R,4S,5S,6R)-4-(dimethylamino)-3,5-dihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-10-[(5S,6R)-5-(dimethylamino)-6-methyloxan-2-yl]oxy-4-hydroxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-2-oxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl]acetaldehyde</p> <p>CAS (No. 70253-62-2)</p> <p>分子式 : C₃₆H₆₂N₂O₁₁</p> <p>分子量 : 698.88</p>
代謝物 <u>FB</u>	<p>スピラマイシン III の脱ミマイカロース体 (ネオスピラマイシン III)</p> <p>IUPAC 名 : [(11Z,13E)-6-[4-(dimethylamino)-3,5-dihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-10-[5-(dimethylamino)-6-methyloxan-2-yl]oxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-2-oxo-7-(2-oxoethyl)-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-4-yl] propanoate</p> <p>CAS (No. 4617-99-6)</p> <p>分子式 : C₃₉H₆₆N₂O₁₂</p> <p>分子量 : 754.95</p>

3
4
5
6

1 〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
Chol	コレステロール
C _{max}	血中最高濃度
ECG	心電図
EMEA	欧州医薬品（審査）庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
<u>TG</u>	<u>トリグリセライド</u>
TLC	薄層クロマトグラフィー
Vd	分布容積

2

3

- 1
2 <参照>
3 1. The Merck Index, 15th Edition [MERCK INDEX]
4 2. JECFA: Spiramycin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO
5 Food and Nutrition Paper 1991; 41/4: 97-107 [FNP41/4]
6 3. (独) 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ
7 <http://www.info.pmda.go.jp/> [PMDA ホームページ]
8 4. 農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品等データベース
9 http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp [動薬検データベース]
10 5. 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
11 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号) [告示]
12 6. コーキン化学株式会社 : エンボン酸スピラマイシン (スピラマイシン) 食品健康影響
13 評価に関する資料 (未公表) [薬事資料]
14 7. スピラマイシン。(社) 日本水産資源保護協会、水産用医薬品使用指針 3 p12-22 [添付
15 資料(5)]
16 8. JECFA: Spiramycin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
17 food, 1991, WHO Food Additives Series No.29 [FAS 29]
18 9. JECFA: Spiramycin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO
19 Food and Nutrition Paper 1995; 41/4: 90-103 [FNP41/7]
20 10. WHO: Spiramycin. Evaluation of certain veterinary drug residues in food.
21 Technical Report Series 855, 1995, p381-436 [TRS 855] 山田専門委員修文
22 11. JECFA: Spiramycin. Residues of some veterinary drugs in animal and foods. FAO
23 Food and Nutrition Paper 41/9, 1997, 78-87 [FNP 41/9]
24 12. 米沢昭一、畦地速見、中村久、寺門誠致、小山敬之、近藤邦雄ら : スピラマイシンの
25 鶏体内における分布と消長。動物医薬品検査所年報、1974; 11:41-47 [添付資料(6)]
26 13. 窪田三朗、宮崎照雄、舟橋紀男、落合忍仁、菅善人 : スピラマイシンに関する魚病療
27 法学的研究-I ブリにおける吸収、分布、残留詩絵および安全性。三重大学水産学部
28 研究報告、1980; 7:151-166 [添付資料(2)]
29 14. WHO: Spiramycin. Evaluation of certain veterinary drug residues in food.
30 Technical Report Series 815, 1991, 31-36 [TRS 815]
31 15. スピラマイシン エンボネート。配合飼料講座編纂委員会編 (チクサン出版)、配合飼
32 料講座 (上巻) チクサン出版、1980; 375-377 [添付資料(10)]
33 16. Minoru Yoshida, Daisaku Kubota, Shoichi Yonezawa, Hisashi Nakamura, Hayami
34 Azechi and Nobuyuki Terakado: Transfer of dietary spiramycin into the eggs and its
35 residue in the liver of laying hen. 日本家禽学会誌 1971; 8(2): 103-110 [添付資料(8)]
36 17. Minoru Yoshida, Shoichi Yonezawa, Hisashi Nakamura, Hayami Azechi, Nobuyuki
37 Terakado and Teiji Horiuchi: Residue of Dietary Chlortetracycline and Spiramycin
38 in blood, muscles and liver of growing chicks. 日本家禽学会誌 1971; 8(2): 94-102 [添
39 付資料(7)]
40 18. B. Roudaut and J. P. Moretain: Residues of macrolide antibiotics in eggs following

- 1 medication of laying hens. *British Poultry Science* 1990; 31: 661-675 [添付資料(9)]
- 2 19. 菅善人：スピラマイシンのすべて。魚病研究 1982; 17(1):87-99 [添付資料(1)]
- 3 20. 食品安全委員会：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
- 4 影響についての調査、2007 年 [18 年度調査事業]
- 5 21. JECFA: Spiramycin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
- 6 food, 1994, WHO Food Additives Series No.34 [FAS 34]
- 7 22. EMEA: Committee For Veterinary Medicinal Products, “SPIRAMYCIN”, Summary
- 8 Report (1), 1997 [EMEA(1)]
- 9 23. EMEA: Committee For Veterinary Medicinal Products, “SPIRAMYCIN”, Summary
- 10 Report (2), 1997 [EMEA(2)]
- 11
- 12