

（案）

動物用医薬品評価書

ネオマイシン

2017 年 1 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
○ 食品安全委員会動物用医薬品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) 薬物動態試験 (マウス)	9
(2) 薬物動態試験 (ラット)	10
(3) 薬物動態試験 (ウサギ)	11
(4) 薬物動態試験 (モルモット)	13
(5) 薬物動態試験 (牛)	14
(6) 薬物動態試験 (豚)	17
(7) 薬物動態試験 (羊)	17
(8) 薬物動態試験 (鶏)	18
(9) 血清タンパク質結合試験 (牛及び羊)	18
(10) 薬物動態に関する知見 (ヒト)	19
(11) 薬物動態に関する知見のまとめと考察	19
2. 残留試験	20
(1) 残留試験 (牛)	20
(2) 残留試験 (乳汁)	27
(3) 残留試験 (豚)	28
(4) 残留試験 (羊)	31
(5) 残留試験 (山羊)	31
(6) 残留試験 (鶏)	31
(7) 残留試験 (鶏卵)	34
(8) 残留試験 (七面鳥)	35
(9) 残留試験 (かも)	36

1	(10) 残留試験に関するその他の知見.....	37
2	3. 遺伝毒性試験.....	37
3	4. 急性毒性試験.....	40
4	5. 亜急性毒性試験.....	41
5	(1) 20～30 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞.....	41
6	(2) 20 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞.....	42
7	(3) 30 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞.....	42
8	(4) 2～6 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞.....	42
9	(5) 30 日間亜急性毒性試験（ウサギ）＜参考資料＞.....	43
10	(6) 8 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞.....	43
11	6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	44
12	(1) 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）＜参考資料＞.....	44
13	(2) 1 年間慢性毒性試験（ネコ）＜参考資料＞.....	45
14	7. 生殖発生毒性試験.....	46
15	(1) 3 世代生殖毒性試験（ラット）.....	46
16	(2) 発生毒性試験（ラット）＜参考資料＞.....	47
17	8. その他の毒性試験.....	47
18	(1) 刺激性試験（モルモット）.....	47
19	(2) 交差感作性試験（モルモット）.....	47
20	(3) 腎毒性に関する試験（マウス）.....	47
21	(4) 腎毒性に関する試験（モルモット）.....	48
22	(5) 腎毒性に関する試験（イヌ）.....	48
23	(6) 聴器毒性に関する試験（モルモット）.....	50
24	(7) 聴器毒性に関する試験（ネコ）.....	52
25	(8) 聴器毒性に関する試験（ <i>in vitro</i> 試験、マウス蝸牛外有毛細胞）.....	52
26	(9) 聴器毒性、腎毒性と腎臓残留に関する試験（牛）.....	52
27	9. ヒトにおける知見.....	53
28	(1) 腎毒性に関する知見.....	53
29	(2) 聴器毒性に関する知見.....	53
30	(3) 聴器毒性とミトコンドリア DNA の変異に関する知見.....	55
31	(4) 過敏症に関する知見.....	55
32	(5) 吸収不良症候群に関する知見.....	56
33	(6) 微生物学的影響に関する知見.....	57
34	(7) 生殖機能に対する影響.....	58
35	10. 一般薬理試験.....	58
36	11. 微生物学的影響に関する試験.....	59
37	(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）.....	59
38	(2) ヒト臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）1952 年～1984 年.....	59
39	(3) 主要な腸内細菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）1994 年.....	60
40	(4) 糞便結合試験.....	61

1		
2	Ⅲ. 国際機関等における評価.....	64
3	1. JECFA における評価.....	64
4	2. EM(E)A における評価.....	64
5	3. 豪州政府における評価.....	65
6		
7	Ⅳ. 食品健康影響評価.....	66
8	1. 毒性学的 ADI について.....	66
9	2. 微生物学的 ADI について.....	66
10	3. ADI の設定について.....	67
11		
12	・ 表 34 JECFA、EM(E)A 及び食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会における無毒	
13	性量等の比較.....	68
14	・ 別紙：検査値等略称.....	70
15	・ 参照.....	71
16		
17		
18		

1 <審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）

2012 年 8 月 21 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 0821 第 15 号）、関係資料の接受

2012 年 8 月 27 日 第 444 回食品安全委員会（要請事項説明）

2017 年 1 月 23 日 第 118 回肥料・飼料等専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

（2015 年 6 月 30 日まで）

熊谷 進 （委員長*）
佐藤 洋 （委員長代理*）
山添 康 （委員長代理*）
三森 国敏（委員長代理*）
石井 克枝
上安平 洵子
村田 容常

（2017 年 1 月 6 日まで）

佐藤 洋 （委員長）
山添 康 （委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

（2017 年 1 月 7 日から）

佐藤 洋 （委員長）
山添 康 （委員長代理）
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

* : 2012 年 7 月 2 日から

5

6

7 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

（2016 年 10 月 1 日から）

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

8

9 <第 118 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

唐木 英明

10

11

12

要 約

抗生物質である「ネオマイシン」(CAS No.1404-04-2) について、JECFA 及び EMEA の評価書、豪州政府資料、残留基準見直しに関する資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

[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：ネオマイシン

7 英名：Neomycin

9 3. 化学名

10 ネオマイシン

11 CAS (No. 1404-04-2)

13 ネオマイシン A (ネアミン)

14 IUPAC

15 英名：(2R,3S,4R,5R,6R)-5-amino-2-(aminomethyl)-6-[(1R,2R,3S,4R,6S)-4,6-
16 diamino-2,3-dihydroxycyclohexyl]oxyoxane-3,4-diol

17 CAS (No. 3947-65-7)

19 ネオマイシン B

20 IUPAC

21 英名：(2R,3S,4R,5R,6R)-5-amino-2-(aminomethyl)-6-[(1R,2R,3S,4R,6S)-4,6-
22 diamino-2-[(2S,3R,4S,5R)-4-[(2R,3R,4R,5S,6S)-3-amino-6-
23 (aminomethyl)-4,5-dihydroxyoxan-2-yl]oxy-3-hydroxy-5-
24 (hydroxymethyl)oxolan-2-yl]oxy-3-hydroxycyclohexyl]oxyoxane-3,4-diol

25 CAS (No. 119-04-0)

27 ネオマイシン C

28 IUPAC

29 英名：(2R,3S,4R,5R,6R)-5-amino-2-(aminomethyl)-6-[(1R,2R,3S,4R,6S)-4,6-
30 diamino-2-[(2S,3R,4S,5R)-4-[(2R,3R,4R,5S,6R)-3-amino-6-
31 (aminomethyl)-4,5-dihydroxyoxan-2-yl]oxy-3-hydroxy-5-
32 (hydroxymethyl)oxolan-2-yl]oxy-3-hydroxycyclohexyl]oxyoxane-3,4-diol

33 CAS (No. 66-86-4)

35 4. 分子式

36 ネオマイシン A $C_{12}H_{26}N_4O_6$

37 ネオマイシン B $C_{23}H_{46}N_6O_{13}$

38 ネオマイシン C $C_{23}H_{46}N_6O_{13}$ (参照 2) [Merck Index]

5. 分子量

ネオマイシン A 322.36

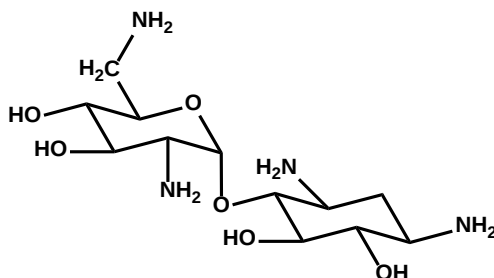
ネオマイシン B 614.65

ネオマイシン C 614.65 (参照 2) [Merck Index]

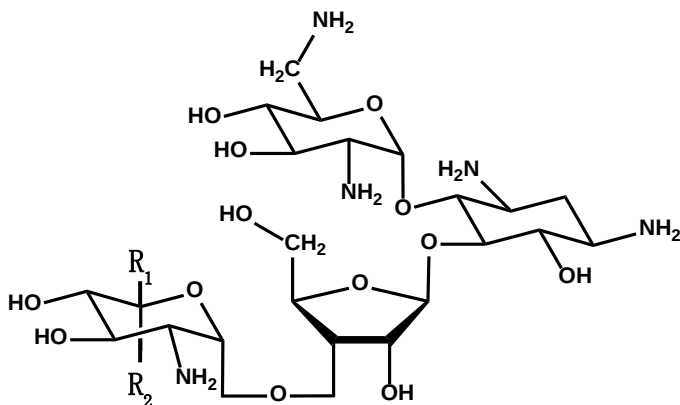
6. 構造式

ネオマイシンは、ネオマイシン A、B 及び C の複合体であり、ネオマイシン B が 90% 超を占める。ネオマイシン B 及び C は加水分解により、それぞれネオマイシン A (ネアミン) と Neobiosamine B 及びネオマイシン A と Neobiosamine C を生成する。(参照 3) [FAS 51, p4]

ネオマイシン A (ネアミン)



ネオマイシン B 及び C



ネオマイシン B : $R_1=H$ 、 $R_2=CH_2NH_2$

ネオマイシン C : $R_1=CH_2NH_2$ 、 $R_2=H$

(参照 2) [Merck Index]

(参考)

ネオマイシン B 硫酸塩

・ CAS No. : 1405-10-3

・ 分子式 : $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$

・分子量：908.88

(参照 2、4) [Merck Index] [薬局方解説書]

7. 使用目的及び使用状況

ネオマイシンは、1949 年に *Streptomyces fradiae* の培養液中に発見された物質であり、アミノグリコシド系抗生物質である。日本ではフラジオマイシン (fradiomycin) と呼び、米国等ではネオマイシンと呼ばれる。(参照 4) [薬局方解説書]

ネオマイシン A、B 及び C の混合物であり、市販のネオマイシンの主成分はネオマイシン B (90%超含有) であり、ネオマイシン A は 1%未満、残りがネオマイシン C である。

ネオマイシンを含め、アミノグリコシドは細菌の 30S リボソームに結合し、タンパク質の生合成を阻害することにより殺菌作用を示す。アミノグリコシドは、主に好気性グラム陰性菌による感染症の治療に用いられる。嫌気性菌は一般にアミノグリコシドに感受性を示さない。

ネオマイシンは、単独で使用又は他の抗菌剤 (リンコマイシン、ペニシリン、セファロスポリン、サルファ剤) と併用される。

海外では、ネオマイシンは、豚、羊、山羊及び家禽の細菌性消化管内感染症の治療には経口投与で、また乳房炎の治療には乳房内投与される。牛の気道感染症には筋肉内注射、仔馬の肺炎には筋肉内又は静脈内注射によって投与される。水産養殖では、薬浴液として用いられる。なお、ネオマイシンの注射製剤の使用は、聴器毒性 (牛の聴覚消失) 及び腎毒性と関連があることから、その使用はより低毒性の薬物療法に対して耐性であるグラム陰性菌による重度の感染症、又は費用が高い薬物療法の代替法に限定されており、米国、カナダ及び南アフリカでは、ネオマイシン注射製剤の食用動物への使用は認可されていない。(参照 3、5～10) [FAS 51, p4～5] [FNP 41/15, p54] [TRS 918, 2003] [EMEA 1995, p1, 第 1 項] [EMEA 2000, p1, 第 1 項] [EMEA 2002, p1, 第 1 項] [豪州資料]

日本では、ネオマイシン硫酸塩¹を主成分とした動物用医薬品が牛、豚及び鶏の細菌性下痢症 (飼料添加剤) 並びに牛の乳房炎 (乳房注入剤) を適応症として承認されている。また、ネオマイシン硫酸塩¹を主成分としたヒト用医薬品が皮膚感染症、眼の炎症、外傷の二次感染²等を適応症として承認されている。(参照 11、12) [動薬検データベース] [PMDA]

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。(参照 1) [厚労省告示]

¹ 参照 11 及び 12 では、フラジオマイシン硫酸塩として承認されている。

² 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 及び EMEA の評価書、豪州政府資料、残留基準見直しに関する資料等を基に、ネオマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

【事務局より】

残留試験、毒性試験等の資料において、体重の単位が「pound」で記載されている試験については、

1 ポンド = 0.4536 kg
で換算しました。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（マウス）

マウス（品種及び性別不明、体重 10～18 g、4 匹/群）にネオマイシンを単回強制経口投与（2.5、5 又は 10 mg(力価)/匹）し、投与 1、3、5 及び 10 時間後に肝臓、腎臓、肺及び脾臓を採取し、バイオアッセイによって組織中濃度を測定した。

結果を表 1 に示した。全投与群の全組織において、投与 1 時間後の組織中濃度が最高値であった。（参照 13、14、16）[\[見直し資料 I p50-51\]](#) [\[見直し資料 II, p\(4\)-13\]](#) [\[J Antibiotics SerB -1\]](#) [1959 年](#)

表 1 マウスにおけるネオマイシン単回強制経口投与後の組織中濃度（μg/g）

投与量 (mg(力価)/匹)	組織	投与後時間 (h)			
		1	3	5	10
2.5	肝臓	8.5	6.0	4.5	1.25
	腎臓	7.0	5.0	2.45	0.8
	肺	5.5	4.8	2.5	ND 0
	脾臓	3.5	3.5	ND 0	ND 0
5	肝臓	7.85	5.0	4.5	0.8
	腎臓	11.0	2.5	3.0	1.75
	肺	6.15	5.0	3.35	0.4
	脾臓	4.5	1.5	1.5	ND 0
10	肝臓	8.25	6.7	2.5	2.5
	腎臓	11.35	3.0	3.7	3.0
	肺	7.85	3.25	1.5	1.5
	脾臓	7.5	2.5	1.5	0.4

n=4 [ND：検出せず](#)

【植田専門委員コメント】

この表だけに「0」という表記があります。他は ND ですので、統一した方が良いと思います。

【事務局より】

「ND」に修文しました。

(2) 薬物動態試験 (ラット)

①吸収・分布・排泄

ラット (品種及び性別不明、3 匹/時点) にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤³を単回強制経口投与 (ネオマイシンとして 75.5 mg(力価)/kg 体重) し、ネオマイシンの吸収、分布及び排泄が調べられた。

ネオマイシンの血漿及び組織中濃度を表 2 に、尿中排泄率を表 3 に示した。

ネオマイシンは、投与後速やかに吸収され、血漿中濃度は佐々木専門委員修文投与 30 分後に C_{max} に達した。ネオマイシンは、腎臓に比較的植田専門委員修文高濃度で多く佐々木専門委員修文分布し、投与 24 時間後においても高濃度であり、 $T_{1/2}$ 半減期は約 23 時間であった。肺、肝臓及び筋肉からの消失は速かった。投与 72 時間後までに投与量の 1%未満が未変化体で尿中に排泄された。(参照 13、14) 見直し資料 I, p46-49 見直し資料 II, p(4)-1 1978 年

表 2 ラットにおけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤単回強制経口投与後の組織中ネオマイシン濃度 ($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)

組織	投与後時間 (時間)				
	0.5	1	3	6	24
血漿	1.15 ± 0.06	0.81 ± 0.02	0.54 ± 0.15	0.07 ± 0.07	—
肺	6.53 ± 1.99	3.07 ± 2.09	0.20 ± 0.20	$\leq \text{LOQ}$	—
肝臓	0.82 ± 0.07	1.49 ± 0.55	0.71 ± 0.06	0.47 ± 0.25	—
腎臓	10.50 ± 0.17	14.02 ± 2.63	35.70 ± 6.24	31.10 ± 3.09	18.47 ± 0.17
筋肉	3.13 ± 2.65	0.18 ± 0.18	$\leq \text{LOQ}$	$\leq \text{LOQ}$	—

n=3 平均値 $\pm$ 標準誤差 $\leq \text{LOQ}$: 定量限界 ($0.50 \mu\text{g/g}$) 以下 —: 測定せず

表 3 ラットにおけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤単回強制経口投与後のネオマイシン尿中排泄率 (%)

投与後時間 (h)	0~24	24~48	48~72	合計 (0~72)
尿中排泄率	0.8 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.9 ± 0.1

n=3

②胆汁及び尿中排泄

ラット (品種及び性別不明、3 匹) に ^{14}C 標識ネオマイシンを混餌投与し、胆汁及び尿への排泄率を測定した。

胆汁及び尿への排泄率はともに低く、それぞれ投与放射活性の 0.27 ± 0.01 及び $0.83 \pm 0.07\%$ であった。

この排泄データと、子牛に ^{14}C 標識ネオマイシンを投与した試験 ([II.1.(5)①])

³ 本製剤 1g 中にネオマイシン硫酸塩 324 mg(力価)及びオキシテトラサイクリン第 4 級アンモニウム塩 479 mg(力価)を含む。

における放射活性分布のデータから、尿中排泄はネオマイシンの吸収の推定値になることが示された。(参照 15) [FNP 41/7, p58] 子牛のデータ：1994 年

(3) 薬物動態試験 (ウサギ)

①吸収・排泄

ウサギ (品種及び性別不明、体重 2.2～3.0 kg、6 羽) にネオマイシンを単回強制経口投与 (250、440 又は 500 mg(力価)/kg 体重) し、投与 30 分後から 6 時間後までのネオマイシンの血中及び尿中濃度をバイオアッセイによって測定した。

経口投与後の血中濃度を表 4 に、尿中総排泄量及び排泄率を表 5 に示した。

血中濃度は投与 1～3 時間後に最高値を示した。尿中排泄率は、投与量の 0.36～0.78%であった。(参照 13、14、16) [見直し資料 I, p50-51] [見直し資料 II, p(4)-13] [J Antibiotics SerB -1] 1979 年以前 (1959 年) の試験資料

表 4 ウサギにおけるネオマイシン単回強制経口投与後の血中濃度 (µg/mL) ^a 宮島専門委員修文

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	投与後時間 (h)				
	0.5	1	3	5	6
250 (n=3)	5 2	20	23	13	4 2
440 (n=1)	28	35	24	23	11
500 (n=2)	17 6	34	26	20	10 9

a : 平均値 (参照 14 及び 16 のデータから算出) 又は測定値 (n=1 の場合) を示した。

表 5 ウサギにおけるネオマイシン単回強制経口投与後の尿中総排泄量 (mg) 及び排泄率 (%) 宮島専門委員修文

	ウサギ No.					
	1	2	3	4	5	6
<u>投与量</u> <u>(mg(力価)/kg 体重)</u>	<u>250</u>	<u>250</u>	<u>250</u>	<u>440</u>	<u>500</u>	<u>500</u>
総排泄量 (mg)	5.44	4.73	4.04	7.46	4.54	7.98
排泄率 (%)	0.78	0.63	0.65	0.77	0.36	0.64

【事務局より】

本試験の原報である参照資料 16 の第 4 表に記載している尿中ネオマイシン排泄量が、尿中濃度と尿量の計算値と合致しませんでしたので、それぞれ尿中濃度と尿量から尿中排泄量を算出しました。

また、排泄率については、参照 16 の第 3 表から個体ごとの総投与量を算出し、上述した尿中排泄量と比較して、排泄率を算出しました。

②分布

ウサギ(品種及び性別不明、4羽)にネオマイシンを単回強制経口投与(250 mg(力価)/kg 体重(3羽)又は335 mg(力価)/kg 体重(1羽))した。3羽に250 mg(力価)/kg 体重、1羽に335 mg(力価)/kg 体重を投与した。250 mg(力価)/kg 体重投与群は投与1、3及び6時間後に1羽ずつ、335 mg(力価)/kg 体重投与の1羽は投与3時間後に組織を採取し、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した。

投与後の組織中濃度を表6に示した。また、250 mg(力価)/kg 体重投与群の消化管内容物及び尿中放射活性の投与量に対する割合を表7に示した。

組織中最高濃度は、投与3時間後にみられた。投与3時間後におけるネオマイシンの生体内残留率は、250及び335 mg(力価)/kg 体重投与群でそれぞれ投与量の69及び72.9%であり、そのうちの95.5及び97.2%は消化管内に存在した。(参照13、14、16) [見直し資料 I, p50-51] [見直し資料 II, p(4)-13] [J Antibiotics SerB -1] 1979年以前(1959年)の試験資料

表6 ウサギにおけるネオマイシン単回強制経口投与後の組織中濃度 (µg/g 又は µg/mL)

組織	投与後時間 (h)			
	250 mg(力価)/kg 体重			335 mg(力価)/kg 体重
	1	3	6	3
血清	20.0	34.0	4.0	34.0
肝臓	0.8	1.2	—	2.0
腎臓	0.8	4.5	0.8	4.5
筋肉	0.4	8.0	0~0.4	7.0
小腸 ^a	8.0	18.0	2.0	32.5
	5.0	22.0	4.0~1.5	
大腸 ^a	5.0	11.5	2.5	21.0
	—	18.5	3.5	16.5
胃	2.0	2.5	—	4.0
胃内容物	715.0	46.0	9.5	60.0
小腸内容物 ^b	735.0	848.0	23.0	142.0
			28.0	
大腸内容物 ^b	240.0	225.8	112.0	226.0
	—	115.0	116.5	
胆汁	1.5	12.5	—	10.5
尿	26.0	105.0	67.0	110.0
生体内 残留率(%)	25	69	41.6	72.9

n=1

a：上段は組織上部、下段は組織下部の数値

b：上段は組織上部の内容物、下段は組織下部の内容物

表 7 ウサギにおけるネオマイシン単回強制経口投与後の消化管内容物及び尿中放射活性の投与量に対する割合 (%)

組織	投与後時間 (h)		
	1	3	6
胃内容物	14.5	1.0	—
小腸内容物	1.0	2.0	0.5
大腸内容物	8.5	62.9	43.1
尿	0.11	0.57	0.25

n=1

【事務局より】

投与 3 時間後の尿中放射活性の割合については、参照 14 の p(4)-14 の表 1 の尿中ネオマイシン量と総投与量から算出すると、「0.57」になりましたので、この算出値を評価書案に記載しました。

【植田専門委員コメント】

表 6 の脚注について、組織上部、組織下部は何を指しているのでしょうか。また、組織上部、組織下部の内容物とは何でしょうか？小腸と大腸の上部と下部なら組織でなくて、器官の方が良いような気もしますが。組織というと、もっと微細な構造を考えてしまいます。

【事務局より】

組織上部、組織下部等がどこの部位を指しているのかは、原報の参照 16 に記載されていません。

表 6 の脚注に記載している「組織」という表記については、以下の修正を考えています。

表 6 の脚注

a：上段は小腸又は大腸の組織上部、下段は小腸又は大腸の組織下部の数値

b：上段は小腸又は大腸の組織上部の内容物、下段は小腸又は大腸の組織下部の内容物

(4) 薬物動態試験 (モルモット)

モルモット (品種不明、雄 4 匹/群) にネオマイシン B 硫酸塩を単回経口投与 (5、10 又は 100 mg/kg 体重) し、投与 1、2、3 及び 4 時間後の血清中のネオマイシン濃度を測定した。100 mg/kg 体重投与群の投与 1 及び 2 時間後の血清中濃度は、それぞれ 1.5 及び 0.45 µg/mL であり、投与 3 及び 4 時間後ではいずれも検出限界 (0.10 µg/mL) 未満であった。5 及び 10 mg/kg 体重投与群では、すべての時点で検出限界未満であった。(参照 17) [FAS 34, p1] 1983 年

（５）薬物動態試験（牛）

①経口投与

牛（ホルスタイン種、3～64 日齢、雄 11 頭）に ^{14}C 標識ネオマイシンを単回経口投与（約 30 mg/kg 体重）し、投与 96 時間後の体内及び排泄物中放射活性の分布及び組織中総放射活性濃度を測定した。

体内及び排泄物中放射活性の投与量に対する割合を表 8 に、組織中総放射活性濃度を表 9 に示した。

放射活性の大部分は糞便から回収された（85～97%）。[FAS 34, p2]尿中放射活性は投与時の日齢とともに投与量の 11.1%（3 日齢）から 1.5%（54～64 日齢、投与条件：3 日齢と同じ）に減少した。[FNP 41/7, p59] [FAS 34, p2]

ネオマイシンの吸収は、尿中排泄の結果から 3 日齢の子牛の方が、54～64 日齢の非反芻子牛よりも高いことが示された。哺乳瓶を用い薬液投与した場合は、非反芻子牛（1.5%）と反芻子牛（2.13%）でほぼ同様であった。反芻子牛では、ゼラチンカプセルを用いた混餌投与（0.5%）の方が、哺乳瓶を用いた薬液投与（2.13%）よりも吸収が少なかった。これらの結果から、ネオマイシンの吸収については反芻の有無より子牛の年齢（日齢）の違いが重要であることが示された。[FNP 41/7, p59] [FAS 34, p2]

肝臓、腎臓及び筋肉中総放射活性濃度については、3 日齢の子牛の腎臓が最高値を示した。各組織中総放射活性濃度が日齢の若い子牛で高かったことから、ネオマイシンの吸収には若い子牛と年長の牛で明確な差があった。[EMEA 2002, p3-4/6, 13]

3 日齢の子牛の腎臓の放射活性の少なくとも 90%はネオマイシンであった。また全ての子牛の糞中放射活性の 70～80%はネオマイシンであった。（参照 9、15、17、18）[EMEA 2002, p3, 第 13 項] [FNP 41/7, p59] [FAS 34, p2, 2.1.1.5 の 3 つ目の試験] [J Anim Sci 1994] 1994 年

【植田専門委員コメント】

表 8 及び 9 において、数値の土の後ろが標準誤差か偏差かは分かりませんが、2 例で計算をするよりは、数値を並べた方が良いのではと思います。

【事務局より】

本試験の原報（参照 18）においても、標準偏差か標準誤差か明記されていません。また、各個体の数値も記載されていません。以上のことから、表 8 及び 9 の脚注に、標準偏差又は標準誤差なのか不明である旨を記載しました。

表 8 牛における ^{14}C 標識ネオマイシンの単回経口投与後の体内及び排泄物中放射活性の投与量に対する割合 (%)

試料等	投与時日齢 (日)				
	3 ^a (n=2)	12 ^a (n=1)	54~64 ^a (n=3)	53~63 ^{b, d} (n=3)	59~60 ^{c, d} (n=2)
尿	11.1 ± 1.8	3.1	1.5 ± 0.58	2.13 ± 0.62	0.5 ± 0.06
糞便	85.8 ± 1.3	85.0	90.2 ± 2.3	97.3 ± 2.9	90.2 ± 3.2
消化管及びその内容物	4.2 ± 0	0.99	0.90 ± 0.21	3.5 ± 5.5	5.3 ± 2.1
カーカス ^e	0.66 ± 0.25	0.68	0.29 ± 0.28	0.31 ± 0.10	0.12 ± 0.04
総回収率	102.2 ± 2.8	89.8	92.8 ± 1.8	103.3 ± 3.1	96.1 ± 1.1

n が複数である試料において、数値が平均 ± 標準偏差又は平均 ± 標準誤差のいずれであるかは不明

a : 哺乳瓶で代用乳とともに薬物を投与

b : 哺乳瓶で水とともに薬物を投与

c : ゼラチンカプセルで穀物粒とともに薬物を投与

d : 投薬時には反芻胃が十分に発達していた牛

e : 組織・臓器を取り除いた残渣

表 9 牛における ^{14}C 標識ネオマイシンの単回経口投与後の組織中総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

組織	投与時日齢 (日)				
	3 ^a (n=2)	12 ^a (n=1)	54~64 ^a (n=3)	53~63 ^{b, d} (n=3)	59~60 ^{c, d} (n=2)
肝臓	1.93 ± 0.49	0.67	0.17 ± 0.06	0.33 ± 0.11	0.11 ± 0.08
腎臓	55.0 ± 14.9	24.0	4.9 ± 2.85	7.4 ± 3.40	0.77 ± 0.73
筋肉	0.091 ± 0.007	0.044	0.016 ± 0.007	0.064 ± 0.070	0.024 ± 0.002

n が複数である試料において、数値が平均 ± 標準偏差又は平均 ± 標準誤差のいずれであるかは不明

a : 哺乳瓶で代用乳とともに薬物を投与

b : 哺乳瓶で水とともに薬物を投与

c : ゼラチンカプセルで穀物粒とともに薬物投与

d : 投薬時には反芻胃が十分に発達していた牛

e : 組織・臓器を取り除いた残渣

牛 (乳用種、約 30 か月齢、6 頭) にネオマイシン硫酸塩を 15.5 日間経口投与 (96 mg/kg 体重/回、1 日 2 回) した。吸収率の平均値は 0.45% であり、その範囲は 0.01 ~ 1.27% であった。(参照 15) [FNP 41/7, p59] [1994 年]

牛 (ホルスタイン種、2~6 か月齢、体重 80~180 kg、去勢雄 10 頭) にネオマイシン硫酸塩を 5 日間経口投与 (22 mg/kg 体重/日) し、投与開始後 96 時間まで血清中濃度を測定した。投与開始後 1~96 時間における平均血清中濃度は 0~0.06 $\mu\text{g/mL}$ であった。(参照 17) [FAS 34, p2, 2.1.1.5 の最初の試験] [1985 年]

【事務局より】

参照 17 に記載している「Serum concentrations were determined up to 96 hours after dosing.」について、投与開始後 96 時間までと判断しました。

②静脈内投与

牛（ホルスタイン種、2～6 か月齢、体重 70～170 kg、去勢雄 10 頭）にネオマイシン硫酸塩を単回静脈内投与（22 mg/kg 体重/日）した。

血清中 $C_{\max}$ は投与 1 時間後に約 19 $\mu\text{g/mL}$ であったが、投与 72 時間後までに 0.03 $\mu\text{g/mL}$ に低下した。（参照 17） [FAS 34, p2, 2.1.1.5 の 2 つ目の試験] 1985 年

③筋肉内投与

泌乳牛（イスラエル・フリージアン種、4 頭）にネオマイシンを単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）し、バイオアッセイによって血清及び乳汁中ネオマイシン濃度を測定した（検出限界 1 $\mu\text{g/mL}$ ）。

投与 1 時間後に血清中 $C_{\max}$ に達し、投与 12 時間後の血清からは検出されなかった。

投与後 12 時間の間に、正常又は炎症を起こした乳腺（投与 24 時間前に乳房の左側乳腺に高張食塩水 150 mL が注入された）からの乳汁中に投与量の 0.016%～0.022%が検出された。乳汁中 $C_{\max}$ は 2 $\mu\text{g/mL}$ 未満であった。（参照 17） [FAS 34, p2, 2.1.1.5 の 4 つ目の試験] 1974 年

④乳房内投与—(ネオマイシン/リンコマイシン混合製剤)—

泌乳牛（品種不明、24頭）に、ネオマイシン/リンコマイシン混合製剤を12時間間隔で3回、搾乳後に乳房内投与（ネオマイシン100 mg及びリンコマイシン330 mg/分房、4分房）した。投与した泌乳牛のうち8頭について、血漿（投与前、投与開始 0.5、1、2、4、8、12、24及び36時間後）及び乳汁（各投与前及び最終投与後2回の搾乳）のネオマイシン濃度をHPLCによって測定した（検出限界：血漿0.024 $\mu\text{g/mL}$ 、乳汁 0.0327 $\mu\text{g/mL}$ ）。また、投与開始前6回、最終投与後10回の搾乳により乳汁産生量を測定した。

ネオマイシンは、いずれの時点の血漿からも検出されなかった。

乳汁中のネオマイシン濃度の結果を表10に示した。

また、24頭の最終投与120時間後までの乳汁中濃度と乳汁量から、ネオマイシンの乳汁からの回収率は、総投与量の $55.7 \pm 9\%$ と推定された。（参照5、9） [FNP 41/15, p55, 上から2及び5段落, p61(下から13～9行)] [EMA 2002, p4, 第14項-4] 1996年

表 10 泌乳牛におけるネオマイシン/リンコマイシン混合製剤 3 回乳房内投与中及び投与後の乳汁中ネオマイシン濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

	投与開始後時間 (h)				
	0 (初回 投与前)	12 (2 回目 投与前)	24 (3 回目 投与前)	36 (最終投与 12 時間後)	48 (最終投与 24 時間後)
濃度	ND	22.2	29.7	28.0	4.92

n=8 平均値 ND : 検出限界(0.0327 $\mu\text{g/mL}$)未満

(6) 薬物動態試験 (豚)

①経口投与

豚 (ヨークシャー交雑種、10 週齢、6 頭/群(第 1 群 : 雄 3 頭、雌 3 頭)、第 2 群 (雄 5 頭、雌 1 頭)) にネオマイシン硫酸塩を 5 日間経口投与 (22 mg/kg 体重/日) し、薬物動態試験が実施された。第 1 群には通常飼料、第 2 群には硫酸ナトリウムを添加した飼料 (10 g/kg 飼料) を給与した。最終投与 96 時間後までの血清中ネオマイシン濃度を測定した。

第 1 群では最終投与 4 時間後に血中 $C_{\max}$ (0.2 $\mu\text{g/mL}$) に達し、第 2 群では最終投与 8 及び 24 時間後に血中 $C_{\max}$ (0.1 $\mu\text{g/mL}$) に達した。(参照 17) [FAS 34, p2, 2.1.1.4 の最初の試験] 1985 年

【事務局より】

参照 17 に記載されている投与後時間を最終投与後の時間とみなしました。

②静脈内投与

豚 (品種不明、10 か月齢、雌雄各 3 頭) にネオマイシン硫酸塩を単回静脈内投与 (22 mg/kg 体重) した。投与 1 時間後に血清中 $C_{\max}$ (30 $\mu\text{g/mL}$) に達し、72 時間後までに 0.01 $\mu\text{g/mL}$ に低下した。(参照 17) [FAS 34, p2, 2.1.1.4 の 2 つ目の試験] 1985 年

③筋肉内投与

豚 (品種不明、体重 20~50 kg、雌 12 頭) にネオマイシン硫酸塩を単回筋肉内投与 (22 mg/kg 体重) した。投与 1 時間後に血清中 $C_{\max}$ (40 $\mu\text{g/mL}$) に達し、72 時間後には 0.02 $\mu\text{g/mL}$ に低下した。(参照 17) [FAS 34, p2, 2.1.1.4 の 3 つ目の試験] 1985 年 宮島専門委員修文

(7) 薬物動態試験 (羊)

泌乳羊 (アワシ種、4 頭/群) にネオマイシンを単回静脈内投与 (20 mg/kg 体重) 又は単回筋肉内投与 (10 mg/kg 体重) し、血清及び乳汁中ネオマイシン濃度をバイオアッセイによって測定した (検出限界 1 $\mu\text{g/mL}$)。

静脈内投与後の $T_{1/2}$ は約 3 時間で、投与後 20 分以内に分布平衡に達した。筋肉内投与では、血清中 $C_{\max}$ は投与 1 時間後にみられ、投与 12 時間後の血清からは検出されなかった。

投与後 12 時間の間に、正常又は炎症を起こした乳腺 (投与 24 時間前に乳房の左側乳腺に高張食塩水 150 mL が注入された) からの乳汁には、投与量の 0.01%~0.02% が検出された。静脈内及び筋肉内投与後の乳汁中 $C_{\max}$ は 2 $\mu\text{g/mL}$ 未満であった。(参照 17) [FAS 34, p2, 2.1.1.3] 1974 年

【事務局より】

参照 17 に記載している「After i. v. administration the T was approximately 3 hours」

について、静脈内投与であることから、「T」を半減期と解釈しました。

(8) 薬物動態試験 (鶏)

① 経口投与

鶏 (ローマン種、体重約 2 kg、性別不明、14 羽) にネオマイシンを単回経口投与 (20 mg/kg 体重) し、バイオアッセイによって血中濃度を測定した (検出限界不明)。投与 8 時間後までの血液からネオマイシンは検出されなかった。(参照 17) [FAS 34, p1, 2.1.1.2 の最初の試験] 1986 年

鶏 (肉用種、性別及び羽数不明) にネオマイシンを単回飲水投与 (30 mg/kg 体重) した。

投与 30 分後の血漿中濃度は 2.02 µg/mL であった。投与 2 時間後の血漿中濃度は 1.36 µg/mL であり、小腸、腎臓、肺、肝臓及び心臓はそれぞれ 32.77、8.35、2.12、0.66 及び 0.49 µg/g であった。(参照 15) [FNP 41/7, p59] 1994 年

② 筋肉内投与

鶏 (ローマン種、性別不明、22 羽) にネオマイシンを 5 日間筋肉内投与 (20 mg/kg 体重/回、1 日 2 回) した。血中ネオマイシン濃度は、約 6 µg/mL ~~への~~プラトー濃度 ~~でに達し~~、1~4 日間維持された。脾臓では投与後 3 日間、肝臓及び肺では投与後 6 日間、腎臓では投与後 10 日間ネオマイシンが検出された。(参照 17) [FAS 34, p1] 1986 年 佐々木専門委員修文

③ 静脈内及び筋肉内投与

鶏 (ローマン種、性別不明、5 羽) にネオマイシンを単回静脈内投与 (20 mg/kg 体重) した。血中濃度は 2 相性の減少を示し、消失相の $T_{1/2}$ は約 6 時間、AUC は 196 µg·h/mL であった。

また、鶏 (ローマン種、性別不明、14 羽) にネオマイシンを単回筋肉内投与 (20 mg/kg 体重) した。投与 40 分後に血中 C_{max} (17 µg/mL) に達した。AUC は、132 µg·h/mL であった。

筋肉内投与時のバイオアベイラビリティは約 70% であった。(参照 17) [FAS 34, p1, 2.1.1.2 の 2 つ目の試験] 1986 年

【事務局より】

参照 17 に記載している「…with a T of about 6 hours」について、静脈内投与であることから、「T」を半減期と解釈しました。

(9) 血清タンパク質結合試験 (牛及び羊)

泌乳牛 (イスラエル・フリージアン種、2 頭) 及び泌乳羊 (アワシ種、4 頭) にネオマイシンを単回静脈内又は筋肉内投与 (20 mg/kg 体重) した。

1 その際の血清中濃度は 5~10 µg/mL の範囲であった。平衡透析及び限外濾過法によ
2 ってネオマイシンの~~の~~血清タンパク質~~の~~結合率を測定したところ、牛及び羊の血清に
3 おいてそれぞれ 45~50 及び 50~55%であった。(参照 17) [FAS 34, p3, 2.1.3] 1972 年
4 佐々木専門委員修文

6 (10) 薬物動態に関する知見 (ヒト)

7 女性結核患者 (2 歳) にネオマイシンを 15 日間経口投与 (1.5 g/日) した。男性結
8 核患者 (9 か月) にネオマイシンを 80 日間経口投与 (200 mg/日) した。両患者は粟
9 粒結核及び結核性髄膜炎と診断された。両患者の血清中 C_{max} は、約 5.0 µg/mL であ
10 った。脳脊髄液中濃度は、女性患者及び男性患者においてそれぞれ 1.25 及び 2.5 µg/mL
11 であった。(参照 17) [FAS 34, p3, 2.1.1.6 の最初の試験] 1950 年

12
13 患者 (性別及び人数不明) にネオマイシンを 3 日間経口投与 (6 g/日) したところ、
14 血清中濃度の範囲は検出限界未満~80 µg/mL 以下であった。投与量の大部分は未変
15 化体として糞便中に排泄された。投与量の 3%が尿から回収された。(参照 17) [FAS 34,
16 p3, 2.1.1.6 の 2 つ目の試験] 1951 年

17
18 健常なヒト (腎臓又は肝臓に既往歴のない医師、10 名) 及び患者 (肝臓病、消化性
19 潰瘍、限局性腸炎又は活動期の潰瘍性大腸炎の患者、人数不明) にネオマイシン硫酸
20 塩を経口又は直腸内投与 (2 g/ヒト) した。投与後 48 時間のネオマイシンの尿中排泄
21 率 (0.58%) 及び血清中濃度は、両投与経路の両群で同様であった。糞中に排泄され
22 たネオマイシンは両投与経路で同程度であり、投与量の約 99%であった。(参照 17)
23 [FAS 34, p3, 2.1.1.6 の 3 つ目の試験] 1972 年

24 (11) 薬物動態に関する知見のまとめと考察

25
26 ネオマイシンの薬物動態の特性は、ネオマイシンが極性有機塩基であることに起因
27 する。ネオマイシンのヒト及び動物の消化管からの吸収は低く (3~10%)、乳房からの
28 吸収率も低い。子牛における ^{14}C 標識ネオマイシン経口投与試験では、第一胃の発達
29 状態に関わらず、3 日齢の牛では経口投与量の 11%が吸収され、2 か月齢の牛では 1
30 ~2%が吸収された。消化管粘膜の傷害もアミノグリコシドの吸収量を増加させる。ヒ
31 トでは、最高で経口投与量の 3%が尿中に排泄され、吸収が低かった。

32 吸収されたネオマイシンは各組織の中で腎臓に最高濃度がみられ、次いで肝臓にみ
33 られ集積する。ネオマイシンは、消化管におけるリン酸化、アデニル化及びアセチル
34 化を除いて代謝されず、吸収されたネオマイシンは未変化体で維持される。

35 ネオマイシンの血漿タンパク質への結合は、牛で 45%、羊では 50%であった。ネオ
36 マイシンの生体膜通過による拡散が少ないのは、脂溶性が低いことに起因すると考え
37 られる。腎臓皮質を含め組織への選択的結合が起こり、長期間にわたり動物体内に残
38 留する。

39 非経口投与後のアミノグリコシド系抗生物質の代謝は、無視できる程度である。ネ
40 オマイシンは、経口投与後には糞に排泄され (>90%)、非経口投与後には糸球体濾過

を経て尿に排泄される。(参照 5、15、17) [FNP 41/15, p55] [FNP 41/7, p58] [FAS 34, p12, Comments]

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

①経口投与試験

牛 (品種及び性別不明、体重 232~292 kg、3 頭) にネオマイシン硫酸塩製剤を 7 日間混餌投与 (ネオマイシンとして 1,000 mg(力価)/頭/日) し、最終投与 5 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、バイオアッセイによって残留濃度を測定した (検出限界: 0.05 µg/g)。

ネオマイシンは、肝臓、筋肉及び脂肪からは検出されなかったが、腎臓 2 例 (0.08 及び 0.31 µg/g) で検出された (参照 19) [農水省 牛の使用基準対応残留試験] 2002 年

牛 (品種不明、4 か月齢、雄雌各 3 頭) にネオマイシン硫酸塩を 14 日間経口投与 (ネオマイシンとして 29.3 mg/kg 体重/日) し、最終投与 12 時間後に腎臓を採取してバイオアッセイによって腎臓中ネオマシン濃度を測定した。腎臓のネオマイシン濃度は、平均 16.6 µg/g (範囲 10.5~21.0 µg/g) であった。(参照 15) [FNP 41/7, p62, 上から 1 及び 2 段落目] 1989 年

牛 (品種及び性別不明、2~4 日齢、6 頭) にネオマイシン硫酸塩を 14 日間経口投与⁴ (ネオマイシンとして 18.6 mg/kg 体重/日) し、最終投与 12 時間後に腎臓を採取して腎臓中ネオマイシン濃度を測定⁵した (検出限界 0.27 µg/g)。腎臓のネオマイシン濃度は、平均 71.1 µg/g であった。

また、本試験の腎臓中ネオマイシン濃度 (ネオマイシン B 及び C) を HPLC によって測定したところ、303 µg/g であった。緩衝液又はネオマシンを添加した組織を基に検量線を作成すると、腎臓中ネオマイシン濃度はそれぞれ 161 又は 400 µg/g であった。(参照 15) [FNP 41/7, p62, 上から 3 及び 4 段落目] 1988 年

~~子牛 (ホルスタイン種、非反芻、体重約 35 kg、雄 4 頭/時点) にネオマイシン硫酸塩を 14 日間経口投与 (ネオマイシンとして 15 mg 体重/日) し、最終投与 7、14、21 及び 28 日後に肝臓及び腎臓を採取し、バイオアッセイによって残留濃度を測定した (定量限界: 肝臓 0.92 µg/g、腎臓不明)。~~

~~結果を表 11 に示した。~~

~~当初、腎臓のみを測定する試験計画であったが、同時に採取した肝臓も 16 か月後に測定された。しかし、肝臓のデータは、保管期間中の安定性について確認されていなかった。腎臓中の濃度の統計公差 (statistical tolerance) は、常に 10 µg/g を超えた。肝臓中濃度は、最終投与 21 及び 28 日後のそれぞれ 1 例 (2.22 µg/g 及び~~

⁴ 参照 15 に記載されている試験報告書のタイトルから、経口投与と推察した。

⁵ 測定法の記載なし

1.17 µg/g)を除き、最終投与 14～28 日後に定量限界未満となった。腎臓及び肝臓
ともにデータ不足及び信頼性の問題があり、本試験において結論は得られなかった。
(参照 5、6) [FNP 41/15, p57, Calves] [TRS 918, p9, 2 段落目] 1991 年 GLP

表 11 子牛におけるネオマイシン 14 日間経口投与後の腎臓及び肝臓中残留濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)			
	7	14	21	28
肝臓	2.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	<LOQ	<LOQ	2.22	<LOQ
	2.16	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2.18	<LOQ	<LOQ	1.17
腎臓	71.3	10.0	11.5	6.8
	55.3	7.3	13.1	3.9
	30.4	10.6	3.5	4.6
	36.8	8.4	5.0	5.0

<LOQ: 肝臓の定量限界 (0.92 µg/g) 未満

【事務局より】

参照 5 及び 6 では、データの不足及び信頼性に問題があるので、本試験から結論を得ることはできないとしていますので、本試験の記載は削除したいと考えています。
ご検討お願いいたします。

【植田専門委員コメント】

混乱するので、削除したほうが良いように思います。

【佐々木専門委員コメント】

削除で結構です。

【宮島専門委員コメント】

削除で良いと思います。

牛（品種不明、6 か月齢、去勢雄及び未經産雌各 2 頭/時点）にネオマイシン硫酸塩を 14 日間飲水投与（22 mg/kg 体重/日）し、最終投与 0 時間後（投与直後）並びに 1、3、7 及び 14 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取してバイオアッセイにより組織中ネオマイシン濃度を測定した（定量限界 0.5 µg/g）。

肝臓、筋肉及び脂肪には、いずれの時点においてもネオマイシンの残留はみられなかった。

腎臓中ネオマイシン濃度を表 12 に示した。（参照 9、15） [EMEA 2002, p4/6, 14-2] [FNP 41/7, p60, p61-Table 2] 1993 年

表 12 牛におけるネオマイシン硫酸塩 14 日間飲水投与後の腎臓中濃度 (μg/g)

対象試料	最終投与後日数 (日)				
	0 ^a	1	3	7	14
腎臓	2.912	2.209	1.723	0.620	ND
	3.436	2.536	1.272	<LOQ	ND
	2.607	4.169	1.924	—	ND
	2.209	2.680	1.821	<LOQ	<LOQ
平均値 又は範囲	2.791	2.899	1.685	<LOQ~ 0.620	ND~ <LOQ

n=4 a : 最終投与 0 時間後 (投与直後) <LOQ : 定量限界 (0.5 μg/g) 未満 ND : 検出せず
— : 検体なし (被験牛死亡)

牛 (交雑種、体重約 180 kg、未経産雌 3 頭/時点) にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤としてネオマイシンを 10 日間混餌投与 (140 mg(力価)/kg 飼料 (3.5 mg(力価)/kg 体重/日)) し、最終投与 10、17、24、28 及び 35 日後に肝臓、腎臓、心臓、筋肉及び脂肪を採取して、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した (検出限界不明)。

測定の結果、最終投与 24 日後の腎臓 1 例 (0.25 μg/g) のみ残留がみられたが、その他の試料からは検出されなかった。(参照 13、14) [見直し資料 I, p88] [見直し資料 II, p (8)-1] 1966 年

牛 (品種不明、体重 390 kg、去勢雄 3 頭/時点) にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤としてネオマイシンを 14 日間混餌投与 (0.35、0.7 又は 1.4 g(力価)/頭(0.9、1.8 又は 3.6 mg(力価)/kg 体重/日)) し、最終投与 1、3、6、7、14 及び 21 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、組織中ネオマイシン濃度を測定した (測定方法不明、検出限界: 肝臓 0.250 μg/g、腎臓 0.125 μg/g、筋肉及び脂肪 0.375 μg/g)。

結果を表 13 に示した。ネオマイシンは、最終投与 3 日後以降、いずれの組織からも検出されなかった。(参照 13、14、20) [見直し資料 I, p89] [見直し資料 II, p (8)-3] [見直し資料 添付資料 8-2] 1970 年

表 13 牛におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤 14 日間混餌投与後の組織中ネオマイシン濃度 (μg/g) ^a

投与量 (mg/kg 体重/日)	組織	最終投与後日数 (日)	
		1	3~21
0.9	肝臓	ND~0.52	ND
	腎臓	ND	ND
	筋肉	ND	ND
	脂肪	ND	ND
1.8	肝臓	ND~5.35	ND
	腎臓	ND	ND
	筋肉	ND	ND
	脂肪	ND	ND
3.6	肝臓	ND	ND
	腎臓	0.15~0.62	ND
	筋肉	ND	ND
	脂肪	ND	ND

n=3 ND : 検出せず

検出限界 : 肝臓 0.250 μg/g、腎臓 0.125 μg/g、筋肉及び脂肪 0.375 μg/g

a : 数値は範囲で示した。

牛 (品種不明、体重 400 kg、去勢雄 3 頭/時点) にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤としてネオマイシンを 21 日間混餌投与 (1.4 又は 4.2 g(力価)/頭 (3.5 又は 10.5 mg(力価)/kg 体重/日)) し、最終投与 5 及び 10 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、バイオアッセイによって組織中濃度を測定した。

表 14 に結果を示した。

ネオマイシンは、3.5 mg/kg 体重/日投与群では最終投与 5 及び 10 日後ともに、いずれの組織からも検出されなかった。10.5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 5 及び 10 日後の腎臓の全例で検出された。(参照 13、14、20) [\[見直し資料 I, p89\]](#) [\[見直し資料 II, p \(8\)-5\]](#) [\[見直し資料 添付資料 8-3\]](#) 1968 年

表 14 牛におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤 21 日間混餌投与後の組織中ネオマイシン濃度 (μg/g)

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	組織	最終投与後日数 (日)	
		5	10
3.5	肝臓	ND	ND
	腎臓	ND	ND
	筋肉	ND	ND
	脂肪	ND	ND
10.5	肝臓	ND	ND
	腎臓	1.10 ^a (0.67~1.45)	0.97 ^a (0.68~1.23)
	筋肉	ND	ND
	脂肪	ND	ND

n=3 ND：検出せず
 検出限界（最終投与 5 日後）：肝臓 0.375 µg/g、腎臓、筋肉及び脂肪 0.250 µg/g
 検出限界（最終投与 10 日後）：肝臓及び筋肉 0.375 µg/g、腎臓及び脂肪 0.250 µg/g
 a：平均値で示した（参照 14 及び 20 のデータから算出）。括弧内の数値は濃度範囲を示した。

②筋肉内及び経口投与

牛（品種不明、3 週齢、雌雄各 2 頭/群）にネオマイシン硫酸塩を 5 日間筋肉内投与⁶（ネオマイシンとして 12 mg/kg 体重/日）又は 5 日間経口投与（ネオマイシンとして 10 mg/kg 体重/回、2 回/日（20 mg/kg 体重））し、残留試験が実施された。投与 3 日目の投与前及び投与 5 日後に血液、最終投与 4 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、HPLC により血漿及び組織中ネオマイシン濃度を測定した（定量限界：血漿 10 ng/mL、組織 100 ng/g）。

結果を表 15 に示した。

投与 3 日目の投与前の血漿からはネオマイシンは検出されなかった。投与 5 日後では、全ての血漿からネオマイシンが検出された（49～530 ng/mL）。

筋肉内投与では全ての組織から、経口投与では腎臓及び肝臓からネオマイシンが検出された。残留濃度は腎臓で最も高く、次いで肝臓、脂肪、筋肉の順であった。経口投与後の組織中濃度から、経口投与時の吸収率は低いことが示唆された。（参照 21）[\[FNP 41/12, p91～92\]](#) 1999 年

表 15 牛におけるネオマイシン硫酸塩 5 日間筋肉内又は経口投与後の組織中濃度 (ng/g) a 宮島専門委員修文

組織	筋肉内投与	経口投与
肝臓	10,950 ± 1,845	311 ± 114
腎臓	123,000 ± 18,708	17,133 ± 7,173
筋肉	225 ± 35	<LOQ (4)
脂肪	830 ± 201	<LOQ (4)

n=4 <LOQ：定量限界（100 ng/g）未満

a：平均値 ± 標準偏差で示した（参照 21 のデータから算出）。括弧内は例数。

③筋肉内投与

牛（品種不明、6 か月齢、雌雄各 2 頭/時点）にネオマイシン製剤を 5 日間筋肉内投与⁷（ネオマイシンとして 12 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 7、14、21、30、45 及び 60 日後に肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び最終投与部位筋肉を採取して、HPLC により組織中ネオマイシン濃度を測定した（定量限界 100

⁶ 筋肉内投与には、4 種類の薬物を含有する注射用製剤（ネオマイシン(12 g/100 mL)、プロカインベンジルペニシリン(21 g/100 mL)、メチルプレドニゾロン(0.4 g/100 mL)及びプロカイン塩酸塩(3 g/100 mL)を含有）が用いられた。

⁷ 上述の試験と同一の注射用製剤（ネオマイシン(12 g/100 mL)、プロカインベンジルペニシリン(21 g/100 mL)、メチルプレドニゾロン(0.4 g/100 mL)及びプロカイン塩酸塩(3 g/100 mL)を含有）が用いられた。

ng/g)。

結果を表 16 に示した。

ネオマイシンは全ての組織で検出された。残留濃度は腎臓で最も高く、次いで肝臓、投与部位、脂肪、筋肉の順であった。筋肉、脂肪及び最終投与 14 日後以降の投与部位**筋肉** (<LOQ~822 ng/g) を除き、測定法のバリデーションが実施された濃度の上限を超えていた。(参照 21~23) [FNP 41/12, p92~94] [TRS 893 p26~27, Residue data] [EMA 2013, p5~6] [1999 年 GLP] [宮本専門委員修文]

表 16 牛におけるネオマイシン製剤 5 日間筋肉内投与後の組織中濃度 (ng/g) ^a

組織	最終投与後日数 (日)					
	7	14	21	30	45	60
肝臓	6,625 ^b	15,053 ^b	8,305 ^b	6,968 ^b	6,385 ^b	2,983 ^b
腎臓	49,175 ^b	23,950 ^b	20,650 ^b	14,050 ^b	9,903 ^b	4,488 ^b
筋肉	137	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
脂肪	517	332	192	<LOQ(3)、 154	<LOQ(3)、 161	<LOQ(4)
最終投 与部位 筋肉	1,411 ^b	281	610	351	335	<LOQ(2)~ 360

n=4 <LOQ : 定量限界 (~~0.1~~ 100 ng/g) 未満 [宮島専門委員修文]

a : 平均値を示した (参照 21 のデータから算出)。但し、「<LOQ」を含む場合は、範囲で示した。

b : 測定法のバリデーションが実施された濃度の上限を超えていた。 [宮本専門委員修文]

【事務局より】

参照 21 の表 2 (個別データ) 及び表 3 (平均値) について、整合性がとれない箇所 (投与 14 日後の肝臓及び投与部位等) がありましたので、評価書案の表 16 の数値は、参照 21 の表 2 のデータから計算した数値を記載しました。

牛 (品種、性別及び頭数不明、反芻牛) にネオマイシン製剤を 5 日間筋肉内投与 (ネオマイシンとして 12 mg/kg 体重/日) し、最終投与 21、30、45、60、75 及び 90 日後の肝臓、腎臓、筋肉 (骨格筋)、脂肪及び投与部位を採取し、HPLC によって組織中ネオマイシン濃度を測定した (定量限界 100 ng/g)。

結果を表 17 に示した。(参照 23) [EMA 2013, p6, 2 段落目]

表 17 牛におけるネオマイシン製剤 5 日間筋肉内投与後の組織中濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数 (日)					
	21	30	45	60	75	90
肝臓	8,175	5,050	3,375	2,275	1,312	682
腎臓	15,500	6,900	6,525	3,550	2,575	2,350
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND
脂肪	—	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	ND
投与部位 筋肉	492	402	342	215	252	160

n 数不明 <LOQ : 定量限界 (100 ng/g) 未満 ND : 検出せず — : 不明

④乳房内投与

牛 (品種不明、16 頭) に、ネオマイシン/リンコマイシン混合剤を 12 時間間隔で 3 回連続して搾乳後に乳房内投与 (ネオマイシン及びリンコマイシンとして、それぞれ 100 mg 及び 330 mg/分房、4 分房) し、最終投与 1、7、14 及び 21 日後の肝臓、腎臓、会陰部脂肪、半腱様筋/半膜様筋及び乳房を採取して、HPLC によって組織中ネオマイシン濃度を測定した (定量限界 100 ng/g)。

ネオマイシンの残留は、腎臓と乳房にみられ (表 18)、その他の組織では全ての時点で定量限界未満であった。(参照 5、9) [FNP 41/15, p61 下から 9~1 行] [EMA 2002, p4, 第 14 項-3] 実施年不明

表 18 ネオマイシン/リンコマイシン混合剤における乳房内投与後の腎臓及び乳房中濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数 (日)			
	1	7	14	21
腎臓	700	315	205	<LOQ
乳房	1,610	107	<LOQ	<LOQ

N 数不明 <LOQ : 定量限界未満

定量限界 : 最終投与 14 日後 : 乳房 425 ng/g

最終投与 21 日後 : 腎臓 107 ng/g、乳房 106 ng/g

【事務局より】

参照 9 では、分析法の定量限界は全組織において「100 µg/kg」と記載されています。しかし、腎臓の最終投与 21 日後の濃度については、「lower than limit of quantification or 107 µg/kg at day 21」と記載されています。また、乳房の最終投与 14 及び 21 日後の濃度については、「lower than limit of quantification or 425 µg/kg and 106 µg/kg at 14 and 21 days, respectively」と記載されています。

参照 5 においても、腎臓の最終投与 21 日後の濃度については、「below the limit of quantification (107µg/kg) at day 21」と記載されています。

以上のことから、評価書案の表 18 において、腎臓及び乳房の最終投与 14 又は 21 日後の残留濃度は「<LOQ」とし、表外の脚注に定量限界を記載しました。

この記載の仕方でよいかご検討お願いいたします。

【宮本専門委員コメント】

参照 9 の記載に関しては、検出限界以下の検体と、そうでない検体があったということだと思います。107、425、106 はおそらく検出限界より大きい数値の平均だと思いますが、記述がないので、正確なことはわかりません。

参照 5 の記載については、記載は適切でないと思います。

表 18 ネオマイシン/リンコマイシン混合剤における乳房内投与後の腎臓及び乳房中濃度 (ng/g) ^a

組織	最終投与後日数 (日)			
	1	7	14	21
腎臓	700	315	205	<LOQ、 <u>107</u>
乳房	1,610	107	<LOQ、 <u>425</u>	<LOQ、 <u>106</u>

N 数不明 <LOQ : 定量限界(100 ng/g)未満

a : 平均値を示した。

定量限界 : 最終投与 14 日後 : 乳房 425 ng/g

最終投与 21 日後 : 腎臓 107 ng/g、乳房 106 ng/g

【宮島専門委員修文案】

表 18 ネオマイシン/リンコマイシン混合剤における乳房内投与後の腎臓及び乳房中濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数 (日)			
	1	7	14	21
腎臓	700	315	205	<LOQ、 <u>107</u>
乳房	1,610	107	<LOQ、 <u>425</u>	<LOQ、 <u>106</u>

~~N~~n 数不明 <LOQ : 定量限界(100 ng/g)未満

定量限界 : 最終投与 14 日後 : 乳房 425 ng/g

最終投与 21 日後 : 腎臓 107 ng/g、乳房 106 ng/g

(2) 残留試験 (乳汁)

①経口投与

牛 (ホルスタイン種、5 頭) にネオマイシンを 4 日間経口投与 (15.4 mg/kg 体重 / 日) し、投与前から投与後において 18 回搾乳 (12 時間間隔で 9 日間) し、乳汁中ネオマイシン濃度を測定した (検出限界 : 0.2 µg/g)。

投与前から 6 日間にわたり採取されたいずれの乳汁からもネオマイシンは検出されなかった。(参照 15) [FNP 41/7, p62, Cattle-Dairy] 1986 年

②乳房内投与⁸

牛 (品種不明、24 頭) に、ネオマイシン/リンコマイシン混合製剤を 12 時間間隔で 3 回、搾乳後に乳房内投与 (ネオマイシン 100 mg 及びリンコマイシン 330 mg/乳房、4 分房) し、各投与前及び最終投与後 10 回搾乳して、HPLC により乳汁中ネオマイシン濃度を測定した (定量限界 0.1 µg/mL)。

結果を表 19 に示した。(参照 5、6、9) [FNP 41/15, p55~56] [TRS 918 p8~9] [EMEA 2002, p4, 第 14 項-4] 1996 年 GLP

⁸ [II.1.(5) ④]と同一の試験

表 19 ネオマイシン/リンコマイシン混合製剤における乳房内投与後の乳汁中ネオマイシン濃度 (µg/mL) ^a

試料	最終投与後時間 (h)				
	12	24	36	48	60
乳汁	24.0±10.1	4.80±2.83	1.97±1.92	<LOQ(4)~ 2.06	<LOQ(8)~ 1.05
	72	84	96	108	120
	<LOQ(12)~ 0.65	<LOQ(15)~ 0.51	<LOQ(18)~ 0.52	<LOQ(19)~ 0.48	<LOQ(21)~ 0.19

n=24 <LOQ : 定量限界 (0.1 µg/mL) 未満

a : 平均値 ± 標準偏差を示した。ただし、「<LOQ」を含む場合は範囲で示した。

泌乳牛(10頭)に、ネオマイシン/リンコマイシン混合製剤を12時間間隔で5回、搾乳期間中に乳房内投与(ネオマイシン硫酸塩100 mg及びリンコマイシン塩酸塩330 mg/分房、1分房(右後))し、投与期間中及び最終投与96時間後までの乳汁中ネオマイシン濃度を市販の検査キット等(バイオアッセイ:3試験、受容体結合試験:1試験、ELISA:1試験)によって測定した。ELISAによる測定においては、10頭のバルク乳を測定した。

各試験法の測定結果が不検出となった時間及び検出限界を表20に示した。

抗菌性試験の2試験では、最終投与48時間後以降に抗菌性は検出されなかった。残りの1試験では、最終投与48時間後に2/10例で検出され、最終投与60時間後以降には検出されなかった。受容体結合試験及びELISAでは、ネオマイシンは最終投与84時間後以降には検出されなかった。(参照24) [EuroResidue IV] 2000年

表 20 ネオマイシン/リンコマイシン混合製剤の乳房内投与後における乳汁中ネオマイシン濃度が不検出となった最終投与時間 (h)

試験法	ネオマイシンの検出限界 (ng/g)	不検出結果を得られた最終投与後時間 (h)
バイオアッセイ (市販キット A) ^a	350	48
バイオアッセイ (市販キット B) ^a	250	60
バイオアッセイ (disk/plate 法) ^a	750	48
受容体結合試験 (市販キット C) ^a	132	84
ELISA (市販キット D) ^b	50	84

a : 個体ごとの乳汁を測定した。

b : 10頭のバルク乳を測定した。

(3) 残留試験 (豚)

豚(品種及び性別不明、平均体重68.7 kg、3頭)にネオマイシン硫酸塩製剤を7日間混餌投与(ネオマイシンとして200 mg(力価)/kg飼料(334.3 mg/頭))し、最終投与10日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取してバイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した(検出限界:0.05 µg/g)。

ネオマイシンは、筋肉及び脂肪からは検出されなかったが、肝臓1例(0.10 µg/g)及び腎臓の全例(0.11、0.20及び0.25 µg/g)で検出された。(参照25) [農水省 牛の使

用基準対応残留試験 [2002 年]

豚（品種不明、21 頭、雌雄の頭数不明）にネオマイシンを 14 日間混餌投与（ネオマイシンとして 18.5 mg/kg 体重/日）し、最終投与 0、5、8、10 及び 14 日後の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び心臓を採取し、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した（検出限界不明）。

肝臓、筋肉、心臓及び脂肪からネオマイシンは検出されなかったが、腎臓では最終投与 0 日後で平均 1.95 µg/g (n=3)、8 日後で 0.84 µg/g のネオマイシンが検出された。（参照 15） [FNP 41/7, p63, Swine の 3 つ目の] [1984 年]

豚（品種不明、去勢雄及び未経産雌各 2 頭/時点）にネオマイシン硫酸塩を 14 日間飲水投与（22 mg/kg 体重/日⁹）し、最終投与 0 時間後（投与直後）並びに 1、3、7 及び 14 日後に組織を採取してバイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した（定量限界 0.5 µg/g）。肝臓、筋肉及び脂肪には、いずれの時点においてもネオマイシンの残留はみられなかった。

腎臓中ネオマイシン濃度を表 21 に示した。（参照 9、15） [EMEA 2002, p4-5/6, 15] [FNP 41/7, p63, p61-Table 2] [1993 年]

表 21 豚におけるネオマイシン硫酸塩 14 日間飲水投与後の腎臓中濃度 (µg/g) ^a

組織	最終投与後日数 (日)				
	0 ^b	1	3	7	14
腎臓	2.174	<LOQ(1)~ 3.008	<LOQ(1)~ 1.651	ND(1)、 <LOQ(2)、 0.991	ND(3)、 0.906

n=4 <LOQ : 定量限界 (0.5 µg/g) 未満 ND : 検出せず

a : 平均値を示した。ただし、「<LOQ」又は「ND」を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値は例数。

b : 最終投与 0 時間後（投与直後）

豚（交雑種、体重 80 kg、未経産雌 3 頭/時点）にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤としてネオマイシンを 21 日間混餌投与（140 mg(力価)/kg 飼料(4.2 mg(力価)/kg 体重/日）し、最終投与 5、7、9、12、16 及び 20 日後に肝臓、腎臓、心臓、筋肉及び脂肪を採取して、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した（定量限界：肝臓 0.375 又は 0.50 µg/g、腎臓及び心臓 0.375 µg/g、筋肉 0.25 又は 0.375 µg/g、脂肪 0.375 又は 0.50 µg/g）。

ネオマイシンは、腎臓を除く全ての組織でいずれの時点においても検出されなかった。腎臓では、最終投与 7 日後に検出限界未満の痕跡がみられたが、最終投与 9 日後以降は検出されなかった。（参照 13、14、20） [見直し資料 I, p90] [見直し資料 II, p (8)-7] [見

⁹ 参照 15 に記載されている用量は 10 mg/ポンド体重/日であることから、kg 当たりに換算した（1 ポンド=0.4536 kg）。

直し資料 添付資料 8-4] 1967 年

豚（交雑種、体重約 80 kg、未經産雌 3 頭/時点）にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤としてネオマイシンを 21 日間混餌投与（140 µg(力価)/g 飼料(5.2 mg(力価)/kg 体重/日)）し、最終投与 0、1、2、4、7 及び 14 日後に肝臓、腎臓、心臓、筋肉及び脂肪を採取して、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した（定量限界：肝臓 0.375、腎臓、心臓、筋肉及び脂肪 0.25 µg/g）。

腎臓中濃度を表 22 に示した。腎臓では、最終投与 7 日後まで検出されたが、14 日後には検出されなかった。

また、腎臓以外の組織では、いずれの時点においても検出されなかった。（参照 13、14、20） [見直し資料 I, p90] [見直し資料 II, p (8)-10] [見直し資料 添付資料 8-5] 1966 年

表 22 豚におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤 21 日間混餌投与後の組織中濃度 (µg/g) ^a

組織	測定回数	最終投与後日数 (日)					
		0	1	2	4	7	14
腎臓	1	0.74	0.74	<LOQ(1) ~0.52	<LOQ(2)、 0.60	ND (2)、 0.33	ND(3)
	2	—	—	—	0.44	ND、 <LOQ、 0.34	—

n=3 <LOQ : 定量限界未満 (0.25 µg/g) ND : 検出せず — : 測定を実施せず

a : 平均値で示した (参照 14 及び 20 のデータから算出)。但し、「<LOQ」又は「ND」を含む場合は、範囲で示した。括弧内は例数。

【事務局より】

体重当たりのネオマイシン摂取量については、参照 20(資料 8-5)の Results に「This resulted in an intake of approximately 3.4 mg each of neomycin sulfate and terramycin per pound of body weight, per day」との記載から、以下のように算出しました。なお、1 ポンド=0.4536 kg としました。また、参照 13 の p91 から、ネオマイシン硫酸塩 1g=700 mg 力価としました。

$$3.4 \text{ mg ネオマイシン硫酸塩/ポンド体重/日} = 3.4 \times 0.7 \text{ mg} / 0.4536 \text{ kg 体重/日} \\ = 5.2 \text{ mg/kg 体重/日}$$

豚（ヨークシャー交雑種、3～4 か月齢、3 頭/時点）にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤としてネオマイシンを 21 日間混餌投与（105 mg(力価)/kg 飼料(3.7 mg(力価)/kg 体重/日)）し、最終投与 4～4.5、5、6 及び 7 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して組織中ネオマイシン濃度をバイオアッセイによって測定した（検出限界：肝臓及び脂肪 0.25 µg/g、腎臓及び筋肉 0.375 µg/g）。

ネオマイシンは、いずれの組織からも検出されなかった。（参照 13、14、20） [見直し資料 I, p91] [見直し資料 II, p(8)-13] [見直し資料 添付資料 8-6] 1971 年

(4) 残留試験 (羊)

羊 (品種不明、去勢雄及び経産雌各 2 頭/時点) にネオマイシン硫酸塩を 14 日間経口ドレンチ投与 (22 mg/kg 体重/日¹⁰、1 回/日) し、最終投与 1、3、7、14 及び 21 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した。

腎臓中ネオマイシン濃度を表 23 に示した。最終投与 1 日後の腎臓中濃度の範囲は、0.537~1.802 µg/g であり、平均は 0.982 µg/g であった。

肝臓、筋肉及び脂肪には、全動物の全時点において検出されなかった。(参照 9、15)

[EMEA 2002, p5, 第 16 項-1] [FNP 41/7, p62, p61(Table 2)] 1994 年

表 23 羊におけるネオマイシン 14 日間経口ドレンチ投与後の腎臓中残留濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)				
	1	3	7	14	21
腎臓	0.982 ^a	ND (2) ^b 、<LOQ、 0.522	ND (4) ^b	ND (4) ^b	ND (4) ^b

n=4 <LOQ : 定量限界 (0.5 µg/g) 未満 ND : 検出せず

a : 4 例の平均値。

b : 括弧内は例数。

(5) 残留試験 (山羊)

山羊 (品種不明、去勢雄及び雌各 2 頭/時点) にネオマイシン硫酸塩を 14 日間経口ドレンチ投与 (22 mg/kg 体重/日¹⁰、1 回/日) し、最終投与 12、24、48、72 及び 96 時間後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した。

腎臓中ネオマイシン濃度を表 24 に示した。

肝臓、筋肉及び脂肪には、全動物の全時点において残留はみられなかった。(参照 9、

15) [EMEA 2002, p5, 第 16 項-2] [FNP 41/7, p63, p61(Table 2)] 1994 年

表 24 山羊におけるネオマイシン 14 日間経口ドレンチ投与後の腎臓中残留濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間 (時間)				
	12	24	48	72	96
腎臓	1.752、0.503、 1.324、<LOQ	2.103 ^a	1.713 ^a	<LOQ、1.542、 0.516、1.843	ND、1.000、 1.290、0.503

n=4 <LOQ : 定量限界 (0.5 µg/g) 未満 ND : 検出せず

a : 4 例の平均値。

(6) 残留試験 (鶏)

鶏 (品種及び性別不明、体重 320~545 g、21 羽) にネオマイシン硫酸塩製剤を 7 日間混餌投与 (ネオマイシンとして 200 mg(力価)/kg 飼料(14.79 mg(力価)/羽/日)) し、最終投与 5 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取してバイオアッセイにより組織中

¹⁰ 参照 15 に記載されている用量は 10 mg/ポンド体重/日であることから、kg 当たりに換算した (1 ポンド=0.4536 kg)。

1 ネオマイシン濃度を測定した（検出限界：0.05 µg/g）。なお、分析は3羽分の試料につ
2 いて実施した。

3 ネオマイシンは、肝臓、筋肉及び脂肪からは検出されなかったが、腎臓の全例で検
4 出された（0.22、0.29 及び 0.23 µg/g）（参照 26）【農水省 鶏における使用基準対応残留試
5 験】 2002 年

6
7 鶏（肉用種、4 週齢、羽数不明）にネオマイシンを 7 日間強制経口投与（10 又は 30
8 mg/kg 体重/日）し、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した（検
9 出限界：0.05 µg/mL 又は µg/g）。

10 10 mg/kg 体重/日投与群の腎臓中濃度は、最終投与 1 及び 3 日後でそれぞれ 870 及
11 び 600 ng/g であった。最終投与 13 日後には検出限界未満であった。

12 30 mg/kg 体重/日投与群の腎臓では、最終投与 1 日後の濃度は 3,080 ng/g であり、
13 最終 13 日後にも検出された。また、最終投与 3 日後の肝臓においても検出された。

14 （参照 9、15）【EMEA 2002, p5, 第 17 項-2】【FNP 41/7, p63, Poultry の最初の試験】 1994 年
15

【事務局より】

本試験については、参照 9 及び 15 に記載されている試験設計が同様であることから、
同一試験と考えて、記載をまとめました。

16
17 鶏（肉用種、雌雄各 5 羽/時点）にネオマイシンを 7 日間混餌投与（36.7 mg/kg 体
18 重/日）し、最終投与 0、1、2、3、4 及び 5 日後の肝臓及び筋肉中ネオマイシン濃度を
19 測定した（検出限界：肝臓 0.75 µg/g、筋肉 0.45 µg/g）。

20 肝臓及び筋肉には、いずれの時点においてもネオマイシンは検出されなかった。（参
21 照 15）【FNP 41/7, p63, Poultry の 2 つ目の試験】 1987 年

22
23 鶏（肉用種、150 羽）にネオマイシンを 7 日間混餌投与（36.7 mg/kg 体重/日）し、
24 最終投与 0、1、2、3、4 及び 5 日後の肝臓、腎臓及び筋肉を採取し、組織中ネオマイ
25 シン濃度をバイオアッセイによって測定した（検出限界：500 ng/g）。

26 肝臓及び筋肉では全時点においてネオマイシンは検出されなかった。腎臓では最終
27 投与 3 日後まで検出されたが、いずれの時点においても 5 µg/g 未満であった。（参照
28 9）【EMEA 2002, p5, 第 17 項-1】
29

【事務局より】

本試験は、一つ上に記載した参照 15 の試験と同一試験である可能性がありますが、
試験設計（採材組織、分析法の検出限界）が異なることから、記載をまとめず、別々に
記載しました。この取り扱いでよいかが検討お願いいたします。

【宮本専門委員コメント】

参照 15 に記載されている引用文献を入手できれば判断できると思います。

【宮島専門委員コメント】

同一試験か判断できないので、別々の記載で良いと思います。

鶏（肉用種、5 週齢、雌雄各 9 羽/時点）にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤としてネオマイシンを 21 日間混餌投与（140 mg(力価)/kg 飼料(7.9 mg/kg 体重/日）し、最終投与 0、1、2、3、4、5、7 及び 14 日後に肝臓、腎臓、心臓、筋肉及び脂肪付き皮膚を採取して、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した（定量限界：肝臓、腎臓、心臓及び筋肉 0.375 µg/g、脂肪付き皮膚 0.25 µg/g）。

肝臓、心臓、筋肉及び脂肪付き皮膚には、最終投与 1 日後の雄の筋肉の 1 例（0.430 µg/g）を除き、最終投与 3 日後までの全時点においてネオマイシンは検出されなかった。腎臓からは、最終投与 4 日後まで検出された（表 25）。（参照 13、14、20）[\[見直し資料 I, p92-93\]](#) [\[見直し資料 II, p\(8\)-14\]](#) [\[見直し資料 添付資料 8-7\]](#) 1966 年

表 25 鶏におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤 21 日間混餌投与後の腎臓中濃度（µg/g）^a

性別	最終投与後日数（日）							
	0	1	2	3	4	5	7	14
雄	0.71	1.00	0.59	<0.375	ND	ND	ND	ND
	0.70	0.60	0.535	0.445	ND	ND	ND	ND
	0.65	1.025	0.625	0.625	ND	ND	ND	ND
雌	0.50	0.41	0.600	<0.375	<0.375	ND	ND	ND
	0.725	0.415	0.455	0.485	ND	ND	ND	ND
	0.65	0.455	0.385	0.400	ND	ND	ND	ND

ND：検出せず

a：表に示した残留濃度が個体ごとの数値か又は 3 羽分の試料をまとめて 1 試料として分析した数値かは不明。

【事務局より】

ネオマイシン摂取量について、参照 13 の p92～93 では、ネオマイシン摂取量は 14 mg/kg 体重/日と記載しています。しかしながら、参照 20 の資料 8-7 の p2 の「Antibiotic intake」及び p7 の「Bird Weight」を基に計算すると、以下のとおり、7.9 mg/kg 体重/日となりますので、評価書案には「7.9 mg/kg 体重/日」と記載しました。なお、1 ポンド=0.4536 kg とし、鶏の体重は参照 20 の資料 8-7 の p7 の表の平均値（3.64 ポンド）を用いました。

$$\begin{aligned}
 13.09 \text{ mg/羽/日} &= 13.09 \text{ mg}/3.64 \text{ ポンド体重/日} \\
 &= 13.09 \text{ mg}/1.65 \text{ kg 体重/日} \\
 &= 7.9 \text{ mg/kg 体重/日}
 \end{aligned}$$

本試験のネオマイシン摂取量は、7.9 mg/kg 体重/日と記載することでよいかご検討お願いいたします。

(7) 残留試験 (鶏卵)

産卵鶏 (品種不明、150 羽) にネオマイシンを 5～7 日間混餌投与 (33.2～40.25 mg/kg 体重/日) した。50 羽は投与期間中及び最終投与後は 1 日間隔で 4 日後まで採卵し、残りの 100 羽は投与前及び最終投与後 14 日間毎日採卵し、卵中濃度を測定した (検出限界 0.45 µg/g)。

ネオマイシンは、いずれの卵からも検出されなかった。(参照 15) [FNP 41/7, p64]

1987 年

産卵鶏 (品種不明、150 羽) を 3 群に分け、ネオマイシンを投与¹¹ (33.2 又は 40.25 mg/kg 体重/日) した。投与期間は、33.2 mg/kg 体重/日では 7 日間、40.25 mg/kg 体重/日では 5 又は 7 日間とした。最終投与 1、2 及び 3 日後に採卵したが、40.25 mg/kg 体重/日の 7 日間投与群では投与期間中も採卵した。バイオアッセイによって卵中濃度が測定された (検出限界 500 ng/g)。

ネオマイシンは、いずれの卵からも検出されなかった。(参照 9) [EMA 2002, p5～6, 第 17 項-5]

【事務局より】

本試験は、一つ上に記載した参照 15 の試験と同一試験である可能性がありますが、試験設計 (採材期間、分析法の検出限界) が異なることから、記載をまとめず、別々に記載しました。この取り扱いでよいかご検討お願いいたします。

【宮本専門委員コメント】

参照 15 に記載されている引用文献を入手できれば判断できると思います。

【宮島専門委員コメント】

同一試験か判断できないので、別々の記載で良いと思います。

産卵鶏 (白色レグホン種、6 羽/時点) にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤としてネオマイシンを 21 日間混餌投与 (140 mg(力価)/kg 飼料(15.89 mg/羽/日)) し、組織及び鶏卵 (卵黄及び卵白) 中濃度をバイオアッセイによって測定した (検出限界: 肝臓及び心臓 0.25 µg/g、腎臓 0.15 又は 0.25 µg/g、筋肉及び脂肪付皮膚 0.50 µg/g、卵黄 0.25 µg/g、卵白 0.15 µg/g)。最終投与 0、1、2、3、4、5、7 及び 14 日後に肝臓、腎臓、心臓、筋肉及び脂肪付き皮膚を採取し、鶏卵は投与期間中及び最終投与後 3 日間まで採取した。

組織中ネオマイシン濃度を表 26 に示した。最終投与 4 日後までの腎臓にネオマイシンが検出されたが、腎臓以外の組織ではいずれの時点においても検出されなかった。

鶏卵中ネオマイシン濃度については、投与期間中及び最終投与 3 日後までのいずれ

¹¹ 投与経路は不明。

の期間中の鶏卵からも検出されなかった。(参照 13、14、20) [見直し資料 I, p93-94] [見直し資料 II, p(8)-17] [見直し資料 添付資料 8-8] 1966 年

表 26 産卵鶏におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤投与後の組織中濃度 (μg/g) ^a

組織	最終投与後日数 (日)						
	0	1	2	3	4	6	13
肝臓	ND (3)	ND (3)	ND (3)	ND (3)	ND (3)	ND (3)	—
腎臓	0.47	ND～ 0.22	0.40	ND～ 0.33	0.28	ND (3)	ND (3)
心臓	ND (3)	ND (3)	ND (3)	ND (3)	ND (3)	ND (3)	—
筋肉	ND (3)	ND (3)	ND (3)	—	—	—	—
脂肪付き 皮膚	ND (3)	ND (3)	ND (3)	—	—	—	—

n=3 (2羽の組織をプールして1試料として分析した。) ND: 検出せず —: 測定せず

検出限界: 肝臓及び心臓 0.25 μg/g、腎臓 0.15 又は 0.25 μg/g、筋肉及び脂肪付皮膚 0.50 μg/g

a: 平均値で示した (参照 20 のデータから算出)。但し、「ND」を含む場合は、範囲で示した。括弧内は例数。

産卵鶏 (卵用種、2 年齢、15 羽) にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤 (水溶性散剤) ¹² としてネオマイシンを 7 日間飲水投与 (7.7 mg(力価)/羽/日) し、最終投与 1、3、7 及び 14 日後に採卵 (10 個) して、鶏卵 (卵黄及び卵白) 中濃度をバイオアッセイによって測定した。

ネオマイシンは、いずれの卵からも検出されなかった (検出限界: 卵黄 1.25 μg/g、卵白 0.75 μg/g) (参照 13、14、20) [見直し資料 I, p94] [見直し資料 II, p(8)-19] [見直し資料 添付資料 8-9] 1970 年

産卵鶏 (卵用種、396 日齢、体重 1.76 kg、羽数不明) にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤 ¹³ としてネオマイシンを 14 日間飲水投与 (15.4 mg(力価)/羽/日) し、最終投与 7 及び 14 日後の鶏卵 (卵黄及び卵白) 中濃度をバイオアッセイによって測定した (検出限界: 卵黄及び卵白 0.1 μg/g)。

ネオマイシンは、いずれの卵からも検出されなかった。(参照 13、14) [見直し資料 I, p95] [見直し資料 II, p(8)-21] 1977 年

(8) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥 (品種不明、雄雌各 3 羽) にネオマイシン硫酸塩溶液を 14 日間強制経口投与 (ネオマイシンとして 18.6 mg/kg 体重/日) し、最終投与 6 時間後の肝臓中ネオマイシン濃度を測定した (定量限界 0.045 μg/g)。雌の肝臓中濃度は、定量限界未満であった。雄の肝臓中濃度は、0.16、2.3 及び 5.0 μg/g であった。(参照 15) [FNP 41/7, p64, Turkeys] 1988 年

¹² 本製剤 1g 中にネオマイシン硫酸塩 38.5 mg(力価)、オキシテトラサイクリン 55 mg(力価)及びビタミン 8 種類を含む。

七面鳥（品種及び性別不明、54羽）にネオマイシン硫酸塩を5日間飲水投与（20 mg/kg 体重/日）し、最終投与12、24、48、72、120及び240時間後に肝臓、腎臓、胸部筋肉、脚・大腿部筋肉、脂肪付き皮膚及び腹部脂肪を採取して、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した（検出限界 500 ng/g）。

肝臓、胸部筋肉、脚・大腿部筋肉、脂肪付き皮膚及び腹部脂肪の全時点でネオマイシンは検出されなかった。腎臓では、最終投与12及び24時間後の濃度は、それぞれ727及び500 ng/gであった。（参照9）[EMEA 2002, p5, 第17項-3]

七面鳥（ラージベルツビルホワイト種、約16週齢、雌雄各3羽/時点）にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤²としてネオマイシンを21日間混餌投与（140 mg(力価)/kg 飼料）し、最終投与0、1、2、3、4、5、7及び14日後に肝臓、腎臓、心臓、筋肉及び脂肪付き皮膚を採取して、バイオアッセイによって組織中濃度を測定した（検出限界不明）。

肝臓、心臓、筋肉及び脂肪付き皮膚では、最終投与0日後の雌の脂肪付き皮膚2例（0.50 µg/g 未満）を除き、最終投与2日後までの全例でネオマイシンは検出されなかった。腎臓では最終投与5日後まで検出された（表27）。（参照13、14）[見直し資料 I, p96-97] [見直し資料 II, p(8)-24] 1967年

表 27 七面鳥におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤 21 日間混餌投与後の腎臓中濃度（µg/g）^a

性別	最終投与後日数（日）							
	0	1	2	3	4	5	7	14
雄	0.69 ± 0.13	0.69 ± 0.18	0.42 ± 0.06	0.49 ± 0.06	ND(1) ~0.41	ND(1)~ 0.56	ND(3)	ND(3)
雌	0.35 ± 0.06	0.61 ± 0.20	ND(1) ~0.35	ND(1) ~0.40	ND(3)	ND(2)、 0.52	ND(3)	ND(3)

n=3 ND：検出せず

a：平均値 ± 標準偏差で示した（参照14のデータから算出）。但し、「ND」を含む場合は範囲で示した。括弧内は例数。

（9）残留試験（かも）

かも（品種及び性別不明、6羽/時点）にネオマイシン硫酸塩を21日間飲水投与（10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、2、3、4、5、7及び14日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪付き皮膚を採取して、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した（検出限界 500 ng/g）。

肝臓、筋肉及び脂肪付き皮膚の全時点においてネオマイシンは検出されなかった。

最終投与14日後の腎臓中濃度は、890 ng/gであった。（参照9）[EMEA 2002, p5, 第17項-4]

1 (10) 残留試験に関するその他の知見

2 ①残留マーカ―

3 ネオマイシンの組織残留試験の結果から、未変化体のネオマイシンが残留マーカ―
4 ーに設定された。腎臓に最高濃度がみられ、また最も長く残留していた。このこと
5 は、供試した全ての動物種に共通していた。全てのほ乳類において、腎臓が標的組
6 織であると考えられた。家禽では腎臓は食用に適さないと考えられることから、腎
7 臓以外で唯一ネオマイシンの残留が検出された肝臓が標的組織であると考えられた。

8 (参照 15) [FNP 41/7, p65, 第 3 段落目]

9 試験が実施された動物種の全ての評価対象組織において総残留に対する残留マー
10 カーの比率が確立されたわけではないが、家畜に投与されたネオマイシンの大部分
11 が未変化体で排出されることから、家畜における代謝物の残留の割合は、非常に少
12 ないと考えられた。¹⁴C 標識ネオマイシンを経口投与 (30 mg/kg 体重) した子牛の
13 投与 96 時間後の腎臓中の放射活性の少なくとも 90%が、ネオマイシンとして存在
14 していた。これらのことから、ネオマイシンは、その他のアミノグリコシドと同様
15 に、ほとんど代謝されないと考えられた。

16 EMA は、ネオマイシン B を残留マーカ―とし、総残留に対するマーカ―の比率
17 として、1 を維持した。(参照 9、23) [EMEA 2002, p4, 第 14 項-1] [EMA 2013, p6]

18 【事務局より】

参照 9 では、子牛への経口投与後の放射活性について「96%」と記載していますが、
原報の参照 18 では「90%」となっていますので、90%と記載しました。

19 ②腎臓残留性

20 ネオマイシンの残留は、腎臓及び程度は低い肝臓及び注射部位への残留によっ
21 て特徴づけられた。ネオマイシンのバイオアベイラビリティは、残留量に影響し、
22 次いで残留消失時間に影響する。子牛ではネオマイシンの経口投与におけるバイオ
23 アベイラビリティは、子牛の年齢の経過に伴って変動 (11%から 1%に低下) した。
24 このことは若齢子牛におけるネオマイシン残留の懸念を克服するものと考えられた。

25 (参照 5) [FNP 41/15, p60、一番下の段落]

26 3. 遺伝毒性試験

27
28
29 ネオマイシンの遺伝毒性試験結果を表 28 に示した。(参照 9、~~17、27、28~~) [EMEA
30 2002, p2, 第 5 項] [FAS-34, p5-6] [FAS 38, p1-2] [Indian J Exp Biol]

1 表 28 ネオマイシンの ~~in vitro~~ 遺伝毒性試験結果 山田・下位専門委員修文

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97 a A、TA98、TA100、TA1535 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 山田専門委員修文	ネオマイシン硫酸塩 0.93～75 µg/プレート (± S9)	陰性	9、27 [EMEA 2002, p2, 5 項目] [FAS 38, p1-2/2] 1995 年、 GLP
	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 (His <i>prt</i> 遺伝子座) 下位専門委員修文	ネオマイシン硫酸塩 0～5,000 µg/mL (± S9)	陰性	9、27 [EMEA 2002, p2, 5 項目] [FAS 38, p1～2] 1995 年、 GLP
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	20、40、80 µg/mL	陽性^{a,b}	17、28 [FAS 34, p5] [Indian J Exp Biol] 1986 年]
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	20、40、80 µg/mL	陰性^b	17、28 [FAS 34, p5] [Indian J Exp Biol] 1986 年]
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	CD-1 マウス骨髄細胞	ネオマイシン硫酸塩 雄：50～250 mg/kg 体重/日 雌：40～200 mg/kg 体重/日 反復腹腔内投与	陰性	9、27 [EMEA 2002, p2, 5 項目] [FAS 38, p1～2] 1995 年、 GLP
	染色体異常試験	マウス骨髄細胞	50 mg/kg 体重	陽性^{b,e}	17 [FAS 34, p5] 1973 年]

2 ~~a：生育阻害がみられる濃度でみられた。~~

3 ~~b：陽性対照なし。~~

4 ~~e：試験が当時の基準に従って実施されなかった。~~

5
6 *in vitro* 及び *in vivo* の染色体異常試験において陽性の結果が得られた報告(参照 17、
7 28) があるが、これらの試験の実施時期は 1980 年代以前に行われたもので古く山中専
8 門委員修文、GLP に適合した試験ではなかった。また、陽性対照がない等試験条件等に

1 不備があった。一方、これらの試験以降に実施され~~てた~~GLP に適合した *in vitro* の復
2 帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験並びに *in vivo* の染色体異常試験において、い
3 ずれも結果は全て陰性であった。[下位専門委員修文]

4 以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、ネオマイシンには生体
5 にとって特段問題となる 遺伝毒性はないと判断した。[山田専門委員修文]
6

【事務局より】

in vivo の 2 試験は、それぞれ参照では「Cytogenetic assay」と記載されていますが、参照の Reference に記載されているタイトルから、染色体異常試験と判断しました。

【下位専門委員コメント】

OKです。

【山田専門委員コメント】

(1) 復帰突然変異試験における「97A」→「97a」の修文について

TA97a 株は、参考資料では TA97A と記載されていますが、ガイドライン等でも小文字標記であり、ネットで調べても大文字のものはなかなか出てこないです。

(2) まとめの文章の記載は、他の評価書のまとめの文章の記載と変わらないので特に修正は必要ないと思いますが、不備があるとはいえ陽性の結果があるので、先日からの流れで「生体にとって特段問題のある」という表現をこの場合は入れるのではないのでしょうか？

【下位専門委員コメント】

(1) 表の脚注 c について、「GLP に適合した試験ではなかった。」とし、それに対応して文中も「GLP に適合した試験ではなかった。また、陽性対照がないなど試験条件等に不備があった。」としました。

(2) 表の *in vitro* 試験の中で GLP に適合していない下ふたつの試験について、c を加えました。

(3) 表の *in vivo* 試験の一番下の染色体異常試験ですが、原著がないため、50 mg/kg 体重／日かどうか、雄か雌か、また陽性対照をとっていたのかも確認できませんでした。b が入るかでしょうか？です

(4) 以上から、古い GLP に適合していない試験結果については文章でふれて、表は GLP に適合した新しい試験結果だけでもいいようにと思いますが、どうでしょうか？

【山田専門委員コメント】

「古い GLP に適合していない試験結果については文章でふれるのみ、表には GLP に適合した新しい試験結果だけ記載」という、下位先生のご意見に賛同します。

【高橋専門委員コメント】

下位先生の「古い GLP に適合していない試験結果は表から除いて文章で触れるのみして、新しい結果だけを記載する」というご意見に賛同します。

4. 急性毒性試験

マウス及びラットにおけるネオマイシンの急性毒性試験の結果を表 29 に示した。(参照 14、17) [見直し資料 II, p(2)-20, 21, 23, 25] [FAS 34, p3~4] 1949~1964 年

表 29 マウス及びラットにおけるネオマイシンの急性毒性試験結果

投与経路	動物	品種	性別	投与物質及び純度	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照	
経口	マウス	不明	不明	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	約 2,250~2,500	17	1952 年
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩(バルク) (900 µg/mg)	2,250~2,298	17	1952 年
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩(樹脂処理粉末バルク) (900~1,000 µg/mg)	>2,500	17	1952 年
		不明	不明	ネオマイシン	≥2,854.5 ^a	14	1950 年
		A2G ^b	雄	ネオマイシン硫酸塩	14,500	14	1959 年
		GFF ^b	雌	ネオマイシン硫酸塩	14,000	14	1959 年
	ラット	不明	不明	ネオマイシン	≥2,854.5 ^a	14	1950 年
		不明	不明	ネオマイシン	1~3 日齢：2,557 ± 112 成熟：約 2,750	14	1966 年
静脈内	マウス	不明	不明	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	40~158	17	1949~ 1964 年
		不明	雄	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	64.6~107	17	1950~ 1951 年
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	>50	17	1953 年
		不明	不明	ネオマイシン A 塩酸塩 (純度不明)	97.6	17	1949 年
		不明	雌雄	ネオマイシン(溶媒：ヘキサクロロシクロヘキサン) (純度不明)	74~115	17	1952 年
		不明	不明	ネオマイシン硫酸塩(バルク) (900 µg/mg)	110	17	1952 年
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩(樹脂処理粉末バルク) (910 µg/mg)	100	17	1952 年

		不明	不明	ネオマイシン	14.7 ^a	14	1950 年
		A2G ^b	雄	ネオマイシン硫酸塩	32	14	1959 年
		GFF ^b	雌	ネオマイシン硫酸塩	33	14	1959 年
		dd	不明	ネオマイシン	33.3	14	1962 年
腹腔内	マウス	不明	不明	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	274	17	1964 年
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩 (690 µg/mg)	310～457	17	1957～ 1958 年
		不明	雌雄	ネオマイシン B 硫酸塩 (純度不明)	277～389	17	1954 年 1956 年
		不明	雌雄	ネオマイシン B 硫酸塩 (1,000 µg/mg)	533	17	1953 年 1956 年
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩(US 薬 局方品、経口用調剤) (690 µg/mg)	356	17	1958 年
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩(バルク) (658 µg/mg)	248	17	1959 年
		不明	不明	ネオマイシン	11.6 ^a	14	1950 年
		A2G ^b	雄	ネオマイシン硫酸塩	213	14	1959 年
		GFF ^b	雌	ネオマイシン硫酸塩	180	14	1959 年
		dd	不明	ネオマイシン	165	14	1962 年
皮下	マウス	不明	不明	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	550	17	1949 年 1950 年
		不明	不明	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	400	17	1951 年
		不明	不明	ネオマイシン A 塩酸塩 (純度不明)	470	17	1949 年
		不明	不明	ネオマイシン	119 ^a	14	1950 年
		A2G ^b	雄	ネオマイシン硫酸塩	240	14	1959 年
		GFF ^b	雌	ネオマイシン硫酸塩	310	14	1959 年
		dd	不明	ネオマイシン	260	14	1962 年
	ラット	不明	不明	ネオマイシン	304 ^a	14	1950 年
		SD	不明	ネオマイシン	1～3 日齢：約 360 ± 7 成熟：668 ± 42	14	1971 年

1 a : 1U=3.3 µg(力価)として換算した LD₅₀

2 b : 近親交配で生まれた品種。

3

4 5. 亜急性毒性試験

5 (1) 20～30 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料¹³>

6 マウス (品種~~及び不明~~、性別不明、20 匹/群) にネオマイシン硫酸塩を 20～30 日間
7 強制経口投与 (2.5、5 又は 10 mg(力価)/匹/日) し、亜急性毒性試験が実施された。20
8 日日間投与における動物への被験物質の投与回数は 14 回、30 日間投与では 23 回で

¹³ 投与期間が明確でないこと及び病理組織学的検査のみであることから、参考資料とした。

あった。各投与群の動物から、投与開始 20、36 又は 80 日目に肝臓及び腎臓を採取して、病理組織学的検査が実施された。

2.5 及び 10 mg(力価)/匹/日投与群で死亡例がそれぞれ 7 及び 4 例みられ、そのうち衰弱死が 4 及び 2 例であり、その他は事故死であった。

投与初期に投与群で体重減少がみられたが、投与 10 日後以降では対照群と差はみられなかった。

病理組織学的所見では、投与群の肝臓で肝細胞の退行変性、グリソン鞘の血管系うつ血壅、クッパー細胞の腫大等がみられた。腎臓では、尿細管の軽度の顆粒変性及び血管系のうつ血がみられた。肝臓及び腎臓でみられた所見に、用量依存性はみられなかった。(参照 14、29) [見直し資料 II, p(2)-29] [J Antibiotics SerB -2] 1959 年 吉

田専門委員修文

(2) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料¹⁴>

マウス (品種及び性別不明、10 匹/群) にネオマイシンを皮下投与 (200、225 又は 250 mg/kg 体重/日) し、20 日間亜急性毒性試験が実施された。

死亡例は、200、225 及び 250 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1、7 及び 8 例であった。250 mg/kg 体重/日投与群の生存例では、著しい体重増加抑制がみられた。(参照 14) [見直し資料 II, p(2)-25] 1962 年

(3) 30 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料¹⁵>

マウス (品種、性別及び匹数不明) にネオマイシンを皮下投与 (4,500、9,000 又は 18,000 U/kg 体重/日 (14.85、29.7 又は 59.4 mg(力価)/kg 体重/日¹⁶) し、30 日間亜急性毒性試験が実施された。

14.85 mg(力価)/kg 体重/日投与群では全例が生存したが、59.4 mg(力価)/kg 体重/日投与群では死亡例が 10%であった。(参照 14) [見直し資料 II, p(2)-20] 1950 年

(4) 2~6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁷>

ラット (C 系、4~5 週齢、雄 12 匹/群) にネオマイシンを 2~6 か月間強制経口投与 (6 匹/群 : 200、800 又は 2,000 mg/kg 体重/日) 又は混餌投与 (12 匹/群 : 1、5、20 又は 100 mg/kg 体重/日、6 匹/群 : 200、800 又は 2,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。なお、本試験は、投与後の病理組織学的検査を目的に実施された。

2,000 mg/kg 体重/日強制経口投与群で、4 例死亡し、下痢が著しく、肺充血がみられた。腎臓硬化、尿細管変性及びネフローゼがみられた。肝臓では肝細胞の壊死及び変性がみられた。吉田専門委員修文

800 mg/kg 体重/日投与群では、尿細管中に無晶形物質がみられ、尿細管上皮変性及

¹⁴ 非経口投与試験であることから、参考資料とした。

¹⁵ 非経口投与試験であることから、参考資料とした。

¹⁶ 1 U = 3.3 µg(力価)で換算した。

¹⁷ 病理組織学的検査のみの記載であることから、参考資料とした。

1 び糸球体核増多がみられた。

2 200 mg/kg 体重/日投与群では、腎臓に線維化結合組織増殖 吉田専門委員修文及び糸球
3 体核増加がみられ、肝細胞に傷害がみられた。 中山・吉田専門委員修文

4 100 mg/kg 体重/日投与群では、軽微な尿細管変性及び糸球体傷害がみられた。 中
山・吉田専門委員修文

6 20 mg/kg 体重/日以下の投与群では、重篤な異常所見はなく、5 mg/kg 体重/日以下
7 投与群では、変化がみられなかった。(参照 14) [見直し資料 II, p(2)-30] 1958 年

8 **【事務局より】**

(1) 本試験は、組織学的検査を主とした試験であり、その他の検査項目について記載
はありませんでしたので、参考資料としました。この取り扱いでよいご検討お
願いいたします。仮に、本試験を評価資料とした場合には、本試験の NOAEL は
5 mg/kg 体重/日になると考えられ、毒性学的 ADI の根拠となる試験になる可能
性があります。

(2) 参照 14 では、200 mg/kg 体重/日投与群の腎臓に糸球体増加がみられた旨記載し
ていますが、これは糸球体核増加と判断して、評価書案に記載しました。ご検討
お願いいたします。

【中山専門委員コメント】

「糸球体増加」と「糸球体核増加」は同義ではありません。前者は糸球体の数、後者
は 1 糸球体中の細胞核の数の増加です。

ただし、原典をみるといずれも後者の意味で使っているようです。したがって「糸球
体核増加」でよいと思います。

9
10 **(5) 30 日間亜急性毒性試験（ウサギ）＜参考資料¹⁸＞**

11 ウサギ（品種 不明及び性別不明、4 羽）にネオマイシン硫酸塩を強制経口投与（400
12 mg(力価)/匹/日、水溶液）し、30 日間亜急性毒性試験が実施された。30 日間の投与回
13 数は 24 回であった。

14 死亡が 2 例みられ、1 例は著しい下痢がみられた。残りの 1 例は事故死であった。

15 病理組織学的所見では、肝臓で肝細胞の退行変性、中心静脈及び類洞毛細管のうっ
16 血、グリソン鞘の血管系の充うっ血充盈、クッパー細胞の腫大等がみられた。腎臓で
17 は、尿細管の軽度の~~な~~顆粒変性、間質の血管系の充うっ血がみられた。(参照 14、29)

18 [見直し資料 II, p(2)-29] [J Antibiotics SerB -2] 1959 年 吉田専門委員修文

19
20 **(6) 8 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹⁹＞**

21 イヌ（品種、性別及び匹数不明）にネオマイシンを 8 日間筋肉内投与（2,000 U/kg

18 一用量の試験であることから、参考資料とした。

19 非経口投与試験であること及び一用量の試験であることから、参考資料とした。

体重/回(6.6 mg(力価)/kg 体重/回²⁰)、6 時間ごと) し、亜急性毒性試験が実施された。
死亡例及び中毒症状はみられなかった。

血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査では、異常はみられなかった。(参照 14)

[見直し資料 II, p(2)-20] 1950 年

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) <参考資料²¹>

ラット (SD 系、F_{1a} 離乳ラット²²、雌雄各 54~56 匹/群) にネオマイシン硫酸塩を
混餌投与 (6.25、12.5 又は 25 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性及び発がん性試験が実施
された。

投与開始 52 週間後に雌雄各 10 匹/群を中間検査のために組織を採取した。全群の
雄について、対照群の生存率が 20%になった投与開始 104 週間後に組織を採取した。
全群の雌については、各群の生存率が 20%になった時点で組織を採取した (投与開始
後 27~30 か月間)。対照群及び高用量 (25 mg/kg 体重/日) 群の雌雄について、一般
状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科検査、聴覚及
び前庭機能検査、臓器重量及び病理組織学的検査が実施された。

投与開始 84 週間後までの全体的な生存率は、雄 84%、雌 92%であった。

試験終了時点の死亡率は、全群で高く、対照群並びに 6.25、12.5 及び 25 mg/kg 体
重/日投与群の雄で 33/44、27/45、29/46 及び 30/45 例、雌で 33/46、34/45、34/44 及
び 35/45 例であった。

雌の体重は、投与開始 3 週間後まで用量依存的に増加した。

統計学的に有意な差ではなかったが、25 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 例に試験終了
時に聴覚障害がみられた。

他の検査項目では、投与に起因する影響はみられなかった。発がん性はみられなか
った。

JECFA は、25 mg/kg 体重/日投与群で聴覚障害がみられたことから、本試験におけ
る NOEL を 12.5 mg/kg 体重/日と判断した。

EMA も、25 mg/kg 体重/日投与群で聴覚障害がみられたことから、本試験におけ
る NOEL を 12.5 mg/kg 体重/日と判断した。

また、聴覚及び前庭機能への影響を評価するため、ラット (離乳ラット²³、雌雄各
6 匹) にネオマイシン硫酸塩を皮下投与 (100 mg/kg 体重/日) し、追加試験が実施さ
れた (投与期間不明)。聴覚及び前庭機能検査を試験終了まで毎週実施したところ、14
週間後に全例で難聴が確認された。(参照 9、17、30) [EMA 2002, p2, 第 6 項][FAS 34,
p4-5 (Kakuk, 1982)] [TRS 855 p33] 1982 年

²⁰ 1 U = 3.3 µg(力価)で換算した。

²¹ 各検査項目について、25 mg/kg 体重/日投与群及び対照群のみを対象として評価していることから、
参考資料とした。

²² 3 世代生殖毒性試験[II. 7. (1)]において、同一用量でネオマイシン硫酸塩を 11 週間混餌投与した F₀
世代を交配させ得られた児動物 (F_{1a})。

²³ 3 世代生殖毒性試験[II. 7. (1)]における対照群の児動物。

【事務局より】

参照 17 の p4 では、対照群と高用量群（25 mg/kg 体重/日）のみ各検査を実施した旨記載していることから、現在の評価書案では本試験を参考資料としています。

しかしながら、JECFA（参照 17 の p13）は、25 mg/kg 体重/日までの用量で発がん性はみられず、25 mg/kg 体重/日投与群のみで聴覚障害がみられた旨を記載しており、本試験における NOEL を 12.5 mg/kg 体重/日としています。

本専門調査会の判断として、本試験を評価資料とすべきか又は参考資料のままでよいかがご検討お願いいたします。

【吉田緑委員コメント】

JECFA は本試験における NOEL を設定していることから、12.5 mg/kg 体重/日群に異常所見はないことを確認していると考えられます。

よって、本専門調査会の判断として、JECFA の判断を支持する旨を記載して、NOAEL を設定してもよいのではないのでしょうか。

【事務局より】

仮に、本専門調査会の判断を記載する場合の案文として、以下の案でいかがでしょうか。

（案）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、JECFA の本試験における NOEL の判断を支持し、本試験における NOAEL を 12.5 mg/kg 体重/日と判断した。

【吉田専門委員コメント】

中間用量の検査ができていないので、参考資料でよいと思います。

（2）1 年間慢性毒性試験（ネコ）＜参考資料²⁴＞

ネコ（品種不明、雌雄各 8 匹/群）にネオマイシン硫酸塩（工業用）を経口投与（6.25、12.5 又は 25 mg/kg 体重/日（実投与量²⁵：4.5、9 又は 18 mg/kg 体重/日）、ゼラチンカプセル）し、1 年間慢性毒性試験が実施された。

一般状態、聴覚及び前庭機能検査、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検並びに病理組織学的検査が実施された。聴器毒性については、対照群、6.25、12.5 又は 25 mg/kg 体重/日でそれぞれ 5、8、3 及び 4 匹を検査した。

試験期間中の死亡例（7 例）は、投与に起因するものではないと考えられた。

25 mg/kg 体重/日投与群の雄において、RBC 減少（投与開始 26 及び 52 週間後）、BUN の増加（投与開始 13、26 及び 52 週間後）、血中 K、Cl 及び ALP の減少並びに Chol の増加（試験終了時）がみられた。本投与群では、骨髓低形成（雄 3/6 例、雌

²⁴ 本試験は、病理組織学的検査の手技に重大な欠陥があったことから、参考資料とした。

²⁵ 分析結果によって、実投与量は予定用量の 72%であった。

4/8 例) もみられた。BUN の増加がみられたが、腎臓に病理組織学的所見はみられなかった。

聴覚及び前庭機能の障害はみられなかった。

病理組織学的検査において、コルチ器の表面の~~サイ~~サイトコクレオグラム (cytococheleogram) ~~ではによって調べたところ~~、蝸牛の基底部の最下層にある外有毛細胞の消失がみられ、聴器毒性がみられた。25 mg/kg 体重/日投与群では重度の聴器毒性がみられ (3/4 例)、6.25 及び 12.5 mg/kg 体重/日投与群では軽度の有毛細胞の消失が、それぞれ 7/8 例及び 1/3 例みられた。[山中専門委員修文]

JECFA は、病理組織学的検査の手技に重大な欠陥があり、明確な用量相関性がみられなかったことから、本試験はネオマイシンの安全性評価に不適當であると考えた。(参照 17、30) [FAS 34, p3, p7, p13 (Kakuk, 1981)] [TRS 855 p32] [1981 年]

【事務局より】

参照 17 の p3 の「2.2.2 Short-term toxicity studies」における「2.2.2.1 Cats」の試験と、p6 の「2.2.8 Special studies on ototoxicity」における「2.2.8.2 Cats」の 2 つ目の試験は、以下のとおり、用量の記載と供試動物数が異なっていますが、試験報告書が同一であること及び「2.2.2.1 Cats」には聴覚及び前庭機能検査の結果の記載がないことから、同一試験と判断して記載をまとめました。

- ・「2.2.2.1 Cats」

ネオマイシン硫酸塩として 6、12 又は 25 mg/kg 体重/日
雌雄各 8 匹/群

- ・「2.2.8.2 Cats」

ネオマイシンとして 6.25、12.5 又は 25 mg/kg 体重/日
対照群、6.25、12.5、25 mg/kg 体重/日 : 5、8、3、4 匹

【吉田専門委員コメント】

了解しました。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 20~40 匹/群) にネオマイシン硫酸塩を混餌投与 (6.25、12.5 又は 25 mg/kg 体重/日) し、3 世代生殖毒性試験が実施された。

投与開始 11 週間後に F₀ ラットを交配させ、得られた F_{1a} 児動物には引き続きネオマイシンを混餌投与し前述の 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 [II. 6. (1)] に用いた。F₀ ラットに 2 回目の交配をさせ、得られた F_{1b} 児動物を用いて生殖毒性試験を行った (F_{3b} まで)。

全世代を通じて、いずれの検査項目にも投与による影響はみられなかった。

JECFA は、本試験における NOEL を 25 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 9、17)

[EMEA 2002, p2, 第 7 項][FAS 34, p5(2.2.4), p13(上から 6 段落目)] [1980 年]

1 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、全投与群に投与による影響がみられな
2 かったことから、本試験における母動物、児動物及び繁殖能に対する NOAEL を最高
3 用量である 25 mg/kg 体重/日と判断した。

4 5 (2) 発生毒性試験（ラット）＜参考資料²⁶＞

6 妊娠ラット（SD 系、3 世代生殖毒性試験[Ⅱ. 7. (1)]の F_{2b} 雌、20 匹/群）に、上記試
7 験と同用量のネオマイシン硫酸塩を混餌投与（6.25、12.5 又は 25 mg/kg 体重/日）し、
8 妊娠 6～15 日に用量を増量（62.5、125 又は 250 mg/kg 体重/日）した。妊娠 16～20
9 日には元の用量（6.25、12.5 又は 25 mg/kg 体重/日）に戻した。妊娠 20 日に帝王切
10 開し、母動物及び胎児への毒性影響が調べられた。

11 母動物及び胎児に対する毒性並びに催奇形性はみられなかった。（参照 17）[FAS 34,
12 p5(2.2.5) p13(上から 6 段落目)] 1980 年

13 EMEA は、本試験の設計は評価当時に求められていた要件を満たすものではなく、
14 本試験における NOEL を得られないと判断した。（参照 9）[EMEA 2002, p2, 第 7 項]

15 16 【小林専門委員コメント】

17 投与用量を増加、もとに戻した経緯があり、参考資料として掲載で良いと思います。

18 8. その他の毒性試験

19 (1) 刺激性試験（モルモット）

20 モルモット（品種及び性別不明、3～4 匹/群）にネオマイシン硫酸塩溶液（0～100
21 mg/mL）を単回胸腔内投与（1 mL）した。投与後 24 時間の観察では、有意な刺激性
22 はみられなかった。（参照 17）[FAS 34, p7 (Swoap, 1951)] 1951 年

23 (2) 交差感作性試験（モルモット）

24 ネオマイシン感受性モルモット（品種及び性別不明、9 匹）を用いてパッチテスト
25 を行い、カナマイシン、ストレプトマイシン、ジヒドロストレプトマイシン及びバシ
26 トリン（bacitracin）に対する交差感作性が調べられた。カナマイシン（1/9 例）及びス
27 レプトマイシン（8/9 例）で陽性結果が得られた。（参照 17）[FAS 34, p7 (Epstein &
28 Wenzel, 1962)] 1962 年

29 (3) 腎毒性に関する試験（マウス）

30 マウス（品種及び性別不明、10 匹/群）にネオマイシン A、B 又は C を 14 日間皮下
31 投与（0、30、100、300、600 又は 1,000 mg/kg 体重/日）し、腎毒性が調べられた。

32 ネオマイシン B 及び C の 1,000 mg/kg 体重/日投与群では全例が死亡し、ネオマイ
33 シン A の 1,000 mg/kg 体重/日投与群では 2 例が死亡した。

34 腎臓の病理組織学的検査において、病変部の評価指標に基づき腎毒性の重症度を判
35

²⁶ 投与期間中に用量が変動しており、通常の発生毒性試験と異なる試験設計であることから、参考資料とした。

定したところ、ネオマイシン B 及び C の腎毒性は同程度であった。ネオマイシン A 投与群にみられた腎毒性はネオマイシン B 及び C 投与群の約 50%であった。(参照 17) [FAS 34, p5 (Feenstra, 1954)] 1954 年

(4) 腎毒性に関する試験 (モルモット)

モルモット (品種及び性別不明、雌雄各 3 匹/群) にネオマイシン硫酸塩を 3 か月間投与 (投与経路不明、10、20 又は 60 mg/kg 体重) し、腎毒性が調べられた。対照群は雌 1 匹とした。

病理組織学的検査において、全投与群で変性及び壊死を伴う亜急性から慢性の巣状間質性腎炎 (focal interstitial nephritis) がみられ、重症度に用量相関性がみられた。

(参照 17) [FAS 34, p5 (Feenstra, 1954)] 1950 年

(5) 腎毒性に関する試験 (イヌ)

① 6 週間経口投与試験

イヌ (品種、性別及び匹数不明) にネオマイシンを 6 週間経口投与 (100 mg/kg 体重/日) した。尿検査、剖検及び病理組織学的検査では、腎傷障害はみられなかった。その他の異常もみられなかった。(参照 17) [FAS 34, p6 (Poth et al., 1951)] 1951 年

中山専門委員修文

② 反復筋肉内投与試験 (投与期間不明)

イヌ (品種及び性別不明、12 匹) にネオマイシンを筋肉内投与 (24、48 又は 96 mg/kg 体重/日) し、腎毒性が調べられた。

96 mg/kg 体重/日投与群の全例が投与開始後 1~3 週間に死亡した。BUN が増加し、フェノールスルホンフタレイン排泄量が減少したことから、腎機能障害が示唆された。腎臓の病理組織学的検査では、近位曲尿細管に顕著な上皮細胞の壊死がみられ尿細管傷障害が明らかになった。骨髓の中等度の変化及び著しい肝臓のうっ血がみられ、投与部位の炎症もみられた。

48 mg/kg 体重/日投与群の腎傷障害の程度は中等度であった。

24 mg/kg 体重/日投与群は、投与開始 1 か月後に検査された。腎臓の尿細管の上皮細胞に顆粒の増加及び脱落がみられ、腎障害の程度は軽度であった。(参照 17)

[FAS 34, p6 (Nelson et al., 1951)] 1951 年 中山専門委員修文

【事務局より】

以下の文章の訳のご確認をお願いいたします。

The severity of renal damage in this group was described as slight with increased granularity and occasional desquamation of epithelial cells being most evident.

腎臓の尿細管の上皮細胞に顆粒の増加及び脱落がみられ、腎障害の程度は軽度であった。

【中山専門委員コメント】

この群において腎傷害は軽度で、尿細管上皮細胞内の顆粒の増加と上皮の剥離がみられる程度であった。

【宮本専門委員コメント】

~~腎臓の尿細管の上皮細胞に顆粒の増加及び脱落がみられ、~~腎障害の程度は軽度（尿細管上皮細胞の顆粒増加及び脱落）であった。

【吉田専門委員コメント】

腎臓の尿細管の上皮細胞に顆粒変性の増加及び脱落がみられたが、腎障害の程度は軽度であった。

③反復皮下及び経口投与試験（投与期間不明）

イヌ（品種、性別及び匹数不明）にネオマイシンを連続して皮下又は経口投与し、腎機能障害の指標となる検査項目（BUN、尿素クリアランス、GFR、血漿分画、尿細管容量、水及び尿の再吸収等）について調べた。

15 mg/kg 体重/日の用量で皮下投与した場合は尿細管排泄量が減少した。さらに投与量を 75 mg/kg 体重/日まで増量した場合は、尿細管排泄、GFR 及び血漿分画成分が減少した。蛋白尿及び高窒素血症~~停留~~を起こし、尿毒症で死亡した。

100 mg/kg 体重/日の用量で経口投与（5、10 又は 15 回）した場合は、腎機能に変化はみられなかった。（参照 14）[見直し資料 II, p(2)-33] 1967 年

【事務局より】

参照 14 には用量の単位は「mg/kg」としか記載していませんが、連続投与との記載があるので、評価書案の本文には「mg/kg 体重/日」と記載しました。

また、参照 14 に記載されている「窒素停留」を評価書案に記載しましたが、他に適切な用語がありましたら、教えてください。

【中山専門委員コメント】

「窒素停留」→「高窒素血症」でいかがでしょうか。

【山中専門委員コメント】

「窒素停留」→「高窒素血症」ではどうでしょうか。

④筋肉内及び静脈内投与試験

イヌ（品種及び性別不明、6 匹）にネオマイシンを筋肉内投与（30 mg/kg 体重、1 匹）又は静脈内投与（60(2 匹)、75(1 匹)又は 100(2 匹) mg/kg 体重）し、腎機能に及ぼす影響が調べられた。

筋肉内投与による 30 mg/kg 体重投与群では僅かな腎機能の低下がみられたが、

1 静脈内投与による 60 mg/kg 体重以上投与群では GFR 及び RPF が正常値に比べ約
2 10%以上減少した。(参照 14) [見直し資料 II, p(2)-34] 1969 年

3
【事務局より】

参照 14 の本文では、静脈内投与による 60 mg/kg 体重以上投与群は GFR 及び RPF が正常時の 15%以下に減少した旨記載していますが、結果の表からはそのように読めませんので、表の結果に沿って評価書案に記載しました。

4
5 ⑤88 日間投与試験（投与経路不明）

6 イヌ（品種及び性別不明、3 匹/群）にネオマイシン硫酸塩を 88 日間投与（投与
7 経路不明、20 又は 60 mg/kg 体重/日）し、尿検査（アルブミン、血尿及び尿円柱の
8 有無）及び腎臓の病理組織学的検査が実施された。

9 60 mg/kg 体重/日投与群の全例がそれぞれ投与開始 14、16 及び 21 日後に死亡し
10 た。

11 20 mg/kg 体重/日投与群の 2 例がそれぞれ投与開始 21 及び 45 日後に死亡した。
12 腎臓の病理組織学的検査では、全 6 例に変性、壊死及び巣状間質性腎炎がみられ
13 た。(参照 17) [FAS 34, p6 (Feenstra, 1951)] 1950 年

14
15 (6) 聴器毒性に関する試験（モルモット）

16 ①90 日間経口投与試験

17 モルモット（品種不明、雌雄各 50 匹/群）にネオマイシン B 硫酸塩を 90 日間経
18 口投与（0、1、5 又は 10 mg/kg 体重/日）し、ネオマイシンの聴器毒性が調べられ
19 た。陽性対照群（雌雄各 20 匹/群）には、ネオマイシン B 硫酸塩²⁷を反復皮下投与
20 （10 又は 100 mg/kg 体重/日、の用量でそれぞれ 90 日間又は 34 日間）皮下投与し
21 た。一般状態の観察、体重測定、聴覚機能検査（プライエル耳介反射）、剖検及び病
22 理組織学的検査（コルチ器の有毛細胞の損失を調べるため蝸牛を含む）が実施され
23 た。

24 陽性対照群の 100 mg/kg 体重/日皮下投与群にプライエル耳介反射の閾値及び蝸
25 牛の有毛細胞数に聴器毒性による変化がみられた。これらの変化は、10 mg/kg 体重
26 /日皮下投与群及び全経口投与群にはみられなかった。

27 JECFA は、本試験における経口投与による聴器毒性に対する NOEL をネオマイ
28 シン B 硫酸塩として 10 mg/kg 体重/日（ネオマイシンとして 6 mg/kg 体重/日）と
29 判断した。(参照 17) [FAS 34, p6 (Brummett et al., 1985), p13]

30 EMEA も、本試験における NOEL をネオマシン硫酸塩として 10 mg/kg 体重/日
31 （ネオマイシンとして 6 mg/kg 体重/日）と判断した。(参照 9、17) [EMEA 2002, p2,
32 第 4 項] 1985 年

33 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、経口投与の全投与群に聴器毒性がみ

27 参照 17 には陽性対照群に投与した物質は明記されていないが、経口投与群と同一の物質を投与して
いると考えられることから、ネオマイシン B 硫酸塩と推察した。

られなかったことから、本試験における聴器毒性に対する NOAEL をネオマイシン B 硫酸塩として 10 mg/kg 体重/日（ネオマイシンとして 6 mg/kg 体重/日）と判断した。

【事務局より】

本試験における NOAEL について、ネオマイシン B 硫酸塩及びネオマイシン B の分子量から計算すると、ネオマイシン B 硫酸塩の 10 mg/kg 体重/日は、ネオマイシンとして 0.68 mg/kg 体重/日に相当します。

しかしながら、本件は評価書評価であり、JECFA 等では本試験における NOEL をネオマイシンとして 6 mg/kg 体重/日と設定していることから、本専門調査会の判断もネオマイシンとして 6 mg/kg 体重/日としました。

この判断でよいかがご検討お願いいたします。

②30～60 週間筋肉内投与試験

モルモット（品種及び性別不明、3 匹/群）にネオマイシンを 30～60 週間筋肉内投与（25、50、100 又は 150 mg/kg 体重/日）し、ネオマイシンの聴器毒性が調べられた。前庭機能、聴覚機能（プライエル反射）並びに内耳迷路及び中枢神経系の病理組織学的検査を行った。

150 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が投与開始 22 日後に死亡した。

前庭機能については、全投与群において正常又は軽度の機能低下がみられたが、用量相関性はみられなかった。

100 及び 150 mg/kg 体重/日投与群の全例でプライエル反射の消失がみられた。プライエル反射が消失した動物の病理組織学的検査では、有毛細胞の著しい損傷がみられ、コルチ器が完全に損傷したものもあった。聴覚が正常な動物では、蝸牛、膨大部稜及び平衡斑は正常であった。

聴覚を消失した動物では、神経節細胞の可逆的及び不可逆的な変性がみられたが、聴覚が正常な動物では明確な病理組織学的変化はみられなかった。（参照 17）

[FAS 34, p6 (Riskaer et al., 1956)] 1956 年

【事務局より】

訳のご確認をお願いいたします。

cristae → 膨大部稜

maculae → 平衡斑

【中山専門委員コメント】

上述の訳でよいと思います。

③ 中耳腔投与試験

モルモット（品種及び性別不明、18 匹(6 匹は片方又は両方の鼓膜を投与前に穿孔

された))の中耳にネオマイシンを投与(3 mg/kg 体重)し、聴力検査を行ったところ、聴覚への影響はみられなかった。(参照 17) [FAS 34, p6 (Riskaer et al., 1956)] 1956 年

(7) 聴器毒性に関する試験(ネコ)

ネコ(品種、性別及び匹数不明)にネオマイシン製剤(大部分はネオマイシン B 硫酸塩)、ネオマイシン A 塩酸塩又はネオマイシン B 硫酸塩を 5 又は 15 日間皮下投与(80 mg/kg 体重/日)した。さらに、ネオマイシン製剤の皮下投与(20、40 又は 100 mg/kg 体重/日)試験を実施したが、各投与期間は 90、60 及び 30 日間であった。また、粗精製のネオマイシン(純度約 70%)を 1 日 2 回 30 日間経口投与(500 mg/kg 体重/回(1 g/匹/日))した。前庭機能は、モーターで動く回転台の上で回転させることによって誘発される眼振を電子的に記録した(電子眼振検査法)。また、聴覚及び蝸牛機能の検査が実施された。全例に腎臓の病理組織学的検査が実施された。

前庭機能への影響は、ネオマイシン製剤の 100 mg/kg 体重/日投与群のみにみられた。本投与群の 1 例は眼振が徐々に減弱し、最終投与 5 日後(投与開始 35 日後)までに完全に消失した。

蝸牛機能の低下は全投与群でみられ、ネオマイシン製剤投与群が最も重度であった。また、コルチ器の外有毛細胞及び内有毛細胞の変性がみられた。

腎臓の病理組織学的検査では、ネオマイシン製剤の皮下投与群の全例及び粗精製のネオマイシン経口投与群において、用量相関性のある尿細管上皮の損傷がみられた。(参照 17) [FAS 34, p6-7 (Hawkins, 1952 ; Hawkins et al., 1953)] 1952 年、1953 年

(8) 聴器毒性に関する試験(*in vitro* 試験、マウス蝸牛外有毛細胞)

新生児マウスの蝸牛の外有毛細胞の培養細胞に対するネオマイシンの傷害作用を調べた。調べたアミノグリコシド及びアミノサイクリトール系薬物のうち、ネオマイシンが最も強力な傷害作用を示した。傷害作用は、強さの順にネオマイシン>ゲンタマイシン>ジヒドロストレプトマイシン>アミカシン>ネアミン>スペクチノマイシンであった。(参照 3) [FAS 51, p8 (Kotecha&Richardson, 1994)] 1994 年

(9) 聴器毒性、腎毒性と腎臓残留に関する試験(牛)

牛(品種不明、未経産雌、体重 150~190 kg、4 頭)にネオマイシンを反復筋肉内投与(2.25 又は 4.5 mg/kg 体重/回、2 回/日)し、ネオマイシンの毒性及び腎臓残留が調べられた。2.25 mg/kg 体重/回投与群は 13 日間、4.5 mg/kg 体重/回投与群は 12 日間投与した。

投与後の毒性発現日数及び腎臓中ネオマイシン濃度を表 30 に示した。毒性の発現は投与開始 5 日後にみられた。牛の腎毒性及び聴覚消失は、最大用量以下でも発現し、また腎臓中ネオマイシン濃度が 500 ng/g 未満においても発現した。(参照 3、5) [FAS 51, p8 (Crowell et al, 1981)] [FNP 41/15, p61 (Crowell et al, 1981)] 1981 年

表 30 牛におけるネオマイシン反復筋肉内投与後の毒性発現日数及び腎臓中ネオマイシン濃度 (ng/g)

牛	投与量 (mg/kg体重/ 回、2回/日)	投与期間 (日)	毒性の発現までの 投与開始後日数(日)			最終投与 後日数 (日) ^a	腎臓中濃度 (ng/g)
			尿円柱	高窒素血症	聴覚消失		
1	4.5	12	5	10	発現せず ^b	0.25	300
2	4.5	12	5	12	14	1	226
3	2.25	13	12	12	19	6	210
4	2.25	13	10	12	発現せず	11	430

a: 腎臓を採取するまでの最終投与後日数

b: 投与開始12日後に腎臓を採取した。生残期間が長かった場合は聴覚消失の可能性あり。

9. ヒトにおける知見

(1) 腎毒性に関する知見

ネオマイシンによる治療を受けた患者 (男性 34 名、女性 29 名、9 か月～63 歳 (22 名は 60 歳を超える年齢)) について臨床研究が実施された。腎毒性及び聴器毒性が、複数の患者で投与による影響として報告された。連続的な検査を行った患者 32 名中 24 名には治療中又は治療直後の尿に顆粒円柱がみられた。(参照 17) [FAS 34, p11] (Waisbren & Spink, 1950)

ネオマイシンを筋肉内投与された患者の剖検時に重度の尿細管損傷がみられた症例が複数あった。(参照 17) [FAS 34, p11] (Powell & Hooker, 1956)。

ネオマイシンを減量経口投与 (9.4 g/日から 1.5 g/日、11 日間で計 46 g) した患者 (1 名) に、急性腎不全が引き起こされた。(参照 17) [FAS 34, p11] (Greenberg & Momary, 1965)

(2) 聴器毒性に関する知見

ネオマイシン (1.5～2 g/日) を最長 9 日間筋肉内投与された患者に、聴力検査 (オーディオグラム) 及び前庭機能検査を実施したところ、聴器毒性 (難聴 5 例、前庭機能低下 2 例) がみられた。(参照 17) [FAS 34, p11] (Waisbren & Spink, 1950)

高用量 (総投与量 18～633 g) のネオマイシンを経口投与 (投与期間不明) された患者に、内耳の病理組織学的変化を伴う難聴が報告された。(参照 17) [FAS 34, p11] (Lindsay et al., 1960; Halpern & Heller, 1961; Greenberg & Momary, 1965)。

ネオマイシンを含む薬剤を 10 日間投与 (ネオマイシンの総投与量 2 g 未満) された女兒の腸炎患者 (1 歳) に、重度の難聴が発症した。(参照 17) [FAS 34, p11] (King, 1962)

ネオマイシン溶液を 2 か月間結腸及び直腸灌注した女性患者 (75 歳) に重度の難聴

が発症した。投与初期は 5%溶液が用いられ、その後の大部分の期間は 1%溶液に減量された。ネオマイシンの総投与量は 900 g 超と推定された。この患者は投与前から聴覚障害があったが、補聴器は必要としていなかった。(参照 17) [FAS 34, p11] (Fields, 1964)。

ヒトの聴器毒性に関する総説では、アミノグリコシドを投与された患者における聴器毒性の発生率の推定値には広い変動幅があり、蝸牛毒性では 0%~63%、前庭毒性では 0%~72%であった。(参照 3) [FAS 51, p8] (Govaerts et al., 1990)

ネオマイシン硫酸塩 (500mg) を 6 時間ごとに 3 か月間投与された患者 (32 例) を対象とした前向き試験では、高周波聴力検査 (high-frequency audiometry) によって 6.7%の患者に蝸牛毒性がみられた。(参照 3) [FAS 51, p8] (Rappaport et al., 1986)

ネオマイシン経口投与後の聴器毒性のリスクは、腎機能障害又は消化管炎症の患者で増加した (参照 3) [FAS 51, p8] (Kavanagh & McCabe, 1983)

ネオマイシンを 6~9 日間経口投与 (50~100 mg/kg 体重/日) された胃腸炎の子供 (2~7 歳) の 17 例中 9 例 (53%) に高周波領域における聴覚消失がみられた。(Zelenka et al., 1966) (参照 3) [FAS 51, p8]

アミノグリコシドは、血漿中濃度が高ければ内耳の外リンパ及び内リンパに移行する。血流への拡散が遅いため、外リンパ及び内リンパ中に蓄積する。蓄積は用量に依存するが飽和性であり、アミノグリコシドは外リンパに長期間滞留する。外リンパ中アミノグリコシドの半減期は、血清より 10~15 倍長い。(参照 3) [FAS 51, p8 (Lortholary et al., 1995; Chambers & Sande, 1996)]

アミノグリコシドは、前庭上皮及びコルチ器の感覚有毛細胞を損傷し、平衡感覚の喪失及び不可逆的な聴覚消失を含む聴覚機能障害を引き起こす。感覚細胞は再生せず、聴神経 (第 8 脳神経) の退行性変性が生じる。神経細胞は、有毛細胞が欠落している場合のみ影響を受ける。アミノグリコシドによって誘発された蝸牛毒性は、ヒトにおける後天的難聴の最も一般的な原因の 1 つであるが、新生児及び小児では成人に比べ一般的ではない。(参照 3) [FAS 51, p9 (Matz, 1993; Chambers & Sande, 1996; Lerner et al., 1998)]

全てのアミノグリコシドは、蝸牛機能及び前庭機能の両方に影響を及ぼすが、いくつかの優先的な毒性が知られており、ネオマイシンは主に聴覚機能に影響を及ぼす。耳鳴は、しばしば蝸牛に対する影響の最初の徴候であり、数日以内に薬物のばく露をやめなければ聴覚障害が発生する可能性がある。高周波数に対する聴覚が最初に失われ、薬物のばく露が続けば、より低い周波数の聴覚が徐々に失われる。(参照 3) [FAS 51, p9 (Langman, 1993; Chambers & Sande, 1996)]

1 ネオマイシンは、聴覚毒性（蝸牛毒性）の方が一般的であるが、前庭毒性も引き起
2 こす。重篤な前庭毒性の症状は、吐き気、嘔吐、めまい、眼振及び歩行困難である。
3 (参照 3) [FAS 51, p9 (Lerner et al., 1998)]

5 (3) 聴器毒性とミトコンドリア DNA の変異に関する知見

6 アミノグリコシドの抗菌活性は細菌のリボソーム RNA (rRNA) との相互作用によ
7 ることが知られており、ミトコンドリアのリボソームは構造的に哺乳動物の細胞質基
8 質のリボソームよりも細菌リボソームに類似しているため、アミノグリコシド誘発性
9 の聴器毒性に対する感受性は、rRNA の産生に対応する部位におけるミトコンドリア
10 DNA の突然変異によるものと考えられた。(参照 3) [FAS 51, p9]

12 ミトコンドリア DNA 上の 12S rRNA 遺伝子の 1555 位のアデニンがグアニンに変
13 わる点突然変異 (A1555G 変異) の存在と難聴の発症との間に因果関係があることが
14 一連の報告で示された。

15 難聴は遺伝的及び環境的要因の両方に起因する可能性がある。すなわち、大量のア
16 ミノグリコシドへの全身ばく露が難聴を引き起こす可能性があり、また、遺伝的要因
17 によってアミノグリコシドの聴器毒性に対する感受性が他のヒトより高くなるヒト
18 がいるかもしれない。A1555G 変異を有する人々は、アミノグリコシド誘発性の聴器
19 毒性に対して感受性が高いようであったが、ネオマイシン投与の有無は不明であった。
20 それにもかかわらず、観察された毒性影響がネオマイシンを含む全てのアミノグリコ
21 シドに関連すると推測することが賢明と考えられた。

22 A1555G 変異を有する家族では、アミノグリコシドに対するばく露が明らかに無い
23 場合においても、難聴のリスクが高いようであった。すなわち、この変異を有する人々
24 は、様々な環境要因によって引き起こされる聴器毒性に対してより高い感受性を有し、
25 アミノグリコシドへのばく露は、そのうちの 1 つと考えられた。この変異は、母親か
26 ら受け継がれ、中国、日本、モンゴル、スペイン、アラブ - イスラエルなど様々な民
27 族及び多様な起源の米国人で明らかにされている。A1555G 変異を有する幾つかの家
28 族及び個人が世界中で確認されている。

29 A1555G 変異を有する人々はアミノグリコシド誘発性の聴器毒性に感受性が高く、
30 アミノグリコシド投与による治療を受けた後に難聴になる可能性があることを確認
31 した。ヒトを対象とした研究報告書にアミノグリコシドの投与量及び投与経路は記載
32 されていないため、A1555G 変異を有する人々へのアミノグリコシド投与後における
33 聴器毒性のリスクの増大に関する用量 - 反応相関は確立されなかった。

34 A1555G 変異を有する人々におけるネオマイシン又は他のアミノグリコシドの聴器
35 毒性に対して、NOEL を設定するための定量的なデータは入手できなかった。(参照
36 3) [FAS 51, p12]

38 (4) 過敏症に関する知見

39 皮膚感染症の治療にネオマイシンを投与した患者 (675 例) の調査から、ネオマイ
40 シンの感作指数 (sensitizing index) は非常に低いと結論付けられた。(Kile et al., 1952)

1 しかし、ネオマイシンとの接触性皮膚炎（例えば、点耳薬及び点眼薬）は、表皮感
2 受性ではなく皮膚遅延型（ツベルクリン型）として報告された。（Epstein,
3 1956; Calnan & Sarkany, 1958）ネオマイシン感受性患者の 55～75%に、アトピー（抗
4 原刺激に対する過剰な免疫応答を引き起こす遺伝的素因）が報告された。（参照 17）
5 [FAS 34, p11] (Epstein, 1956)

6
【事務局より】

訳のご確認をお願いいたします。

dermal delayed → 皮膚遅延型

epidermal sensitivity → 表皮感受性

【山中専門委員コメント】

アレルギー性と一次刺激性の分類のことだと考えますが、直訳の方がよいでしょうか？

7
8 ネオマイシンに対して感受性を有する多数の患者に 21 種類の抗生物質のパッチテ
9 ストを実施したところ、バシトラシン（80%）、フラミセチン（91%）、パロモマイシ
10 ン（99%）及びカナマイシン（61%）に交差感受性を示した。（Pirila & Rouhunkoski,
11 1962）ストレプトマイシンに感作された患者におけるネオマイシンの交差感作が報告
12 されたが、ストレプトマイシン感受性患者におけるネオマイシン感受性については、
13 異なる結果が得られた。（参照 17） [FAS 34, p11] (Sidi et al., 1958; Calnan & Sarkany,
14 1958)

15
16 ネオマイシン点耳薬に良好な反応を示していた患者に、ネオマイシン点耳薬（5
17 mg/mL、蒸留水）を投与したところ、外耳炎の急性増悪を生じた。（参照 17） [FAS 34,
18 p11] (Bear & Ludwig, 1952)

19
20 （５）吸収不良症候群に関する知見

21 ネオマイシンを少なくとも 4 日間投与（4～12g/日）した患者（11/12 例）の生検標
22 本に、特発性脂肪便症の患者にみられる変化と同様であるが軽度の空腸粘膜の形態学
23 的变化がみられたが、最終投与 18 日後に回復した。（参照 17） [FAS 34, p11～12]
24 (Jacobson et al., 1960)

25
26 ネオマイシンの 6～8 日間経口投与（4～6 g/日）の期間中、カロテンの補給（10,000
27 units/日）もかわらず、患者（6/8 例）の血漿中カロテン濃度が減少した。また、尿
28 中の d-キシロース排泄も減少した（3/4 例）。患者（1 例）の糞便中脂肪排泄は、投与
29 期間中に 2 倍になった。（参照 17） [FAS 34, p11～12] (Jacobson & Faloona, 1961)

30
31 患者（11 名）にネオマイシン硫酸塩を 4 日間経口投与（12 g/日）、空腸内投与又は
32 結腸内投与し、尿及び糞便の脂肪、Ca、Na、K 及び窒素濃度を調べた。経口投与後に

1 は脂肪便がみられ、ネオマイシンをより遠位に投与した場合は、糞便の脂肪が徐々に
2 減少した。尿中 Ca、Na 及び K 濃度は、経口投与後に最も低かった。糞便中 Na、K
3 及び窒素濃度は経口投与ではあまり影響を受けなかったが、糞便中 Ca 濃度は空腸投
4 与後に最も高かった。脂肪便は、胆汁酸塩、炭酸水素ナトリウム又は胰臓酵素の投与
5 では解消されなかった。(参照 17) [FAS 34, p11~12] (Gordon et al., 1968)

6
7 健常なヒト (成人男性、3 名) にネオマイシン硫酸塩を 7 日間経口投与 (8 g/日) し
8 た。投与開始 3 日後に乳糖の吸収不良が誘発された。投与開始 7 日後の小腸の生検標
9 本では、軽度の粘膜絨毛の短縮鈍化及び二糖類分解酵素の活性低下がみられた。粘膜
10 固有層には形質細胞及び好酸球が浸潤していた。小腸の粘膜及び固有層の酵素活性及
11 び組織学的所見は、最終投与 10~14 日後に正常に戻った。糞便中乳酸には投与によ
12 る影響はみられなかった。(参照 17) [FAS 34, p11~12] (Cain et al., 1968) 吉田専門

13 委員修文

14 15 (6) 微生物学的影響に関する知見

16 様々な種類の腸病変の入院患者 (37 名) について、腸内細菌に対するネオマイシン
17 の経口投与による影響が調べられた。手術前のネオマイシン投与計画 (投与期間不明)
18 は、1 日 4 回 1.5 g 投与、1 日 3 回 2 g 投与、又は投与初日に 1 時間ごとに 1 g を 4 回
19 してその後 1 日 4 回 1.5 g 投与であった。

20 ネオマイシン投与後の臨床所見は、時折の吐き気及び嘔吐のみであった。

21 1 日 4 回 1.5 g 投与 (30 mg/kg 体重/日) された患者の糞便検体では、大部分の好気
22 性菌 (大腸菌、*A. aerogenes*、*S. faecalis*、*Proteus* 及び *Pseudomonas*) が投与開始
23 1~4 日後までに消失したが、嫌気性菌 (*Bacteroides* 及び *Clostridium*) は生残した。
24 *Mycrococcus pyogenes* の耐性株はみられなかった。同様の結果が、1 日 3 回 2 g 投与
25 の患者でみられた。投与初日に 1 時間ごとに 1 g を 4 回、その後 1 日 4 回 1.5 g を投
26 与された患者では、好気性菌は投与開始 2~3 日後までに腸管から消失したが、嫌気
27 性菌 (*Bacteroides* 及び *Clostridium*) は生残していた。(参照 17) [FAS 34, p12] (Deering
28 & Needham, 1953)

29
30 消化器系以外の疾病の入院患者 (14 名) について、ネオマイシン投与前後の腸内細
31 菌叢が調べられた。4 名はネオマシ ン 4 g を 7 日間経口投与され、10 名は 2 g を 6 日
32 間経口投与された。投与前、投与中及び投与後に採取した糞便の細菌数を測定した結
33 果、全菌種に減少がみられた。最も影響を受けた菌種は *Enterococcus* でみられ、次い
34 で大腸菌、乳糖非発酵菌、*Lactobacillus*、*Clostridium* 及び *Proteus* sp.であった。酵
35 母及び *Klebsiella* は増加した。(参照 3、17) [FAS 51, p7] [FAS 34, p12] (Daikos et al.,
36 1968)。

37
38 健常なヒト (成人、7 名) にネオマイシンを 5 日間経口投与 (1g/回、3 回/日 (50 mg/kg
39 体重/日相当)) した。新鮮な糞便を投与前、投与中及び投与後に採取し、通性及び偏性
40 嫌気性菌数を測定した。ネオマイシン投与は *Bacteroides* 及び *Clostridium* の菌数に

影響を及ぼさなかった。大腸菌数は、2 例で顕著に減少した。(参照 3、17) [FAS 51, p7] [FAS 34, p12] (Arabi et al., 1979)

以上のように、患者の腸内細菌叢に対する影響を調べた結果、ネオマイシンは、30 mg/kg 体重/日以上用量で経口投与することにより腸内細菌叢に影響を及ぼすことが明らかになった。(参照 17) [FAS 34, p13]

(7) 生殖機能に対する影響

ヒトにおけるネオマイシンの使用に関する公表論文の再評価を実施した。ネオマイシンに関する臨床報告は広範にわたるが、生殖機能に対する毒性影響の報告はなかった。(参照 9) [EMA 2002, p2, 第 7 項]

10. 一般薬理試験

イヌ、ネコ及びサルにネオマイシンを静脈内投与すると、全ての動物で血圧低下及び徐脈が起こった。サルでは、心筋収縮力 (左心室収縮力)、心筋収縮最大値 (左心室収縮最大値)、心臓血液拍出量、心拍数、心収縮期血圧及び心拡張期血圧が用量依存的に減少した。これらの変化は、投与 2~5 分後にみられ、30~60 分以内に回復した。これらの心臓脈管機構の抑制作用は塩化カルシウムの静脈内注射により消失した。

筋弛緩剤を投与したイヌに、ネオマイシンを 300 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与すると呼吸抑制及び停止が起こり、150 mg/kg 体重では軽度の呼吸抑制がみられた。エーテル麻酔下のイヌに腹腔内投与すると、無麻酔時における用量の 1/4 量 (75 mg/kg 体重) 以上で強い呼吸抑制がみられた。呼吸抑制は塩化カルシウム投与により回復した。

ネオマイシンは、腸ぜん動反射、電気刺激によるモルモット回腸の痙攣及び子宮筋の自発的又は他動的収縮を抑制するが、アセチルコリン及び塩化カリウムで解除された。

しかし、ネオマイシンは脱分極された子宮筋については、アセチルコリン又は塩化カルシウムの収縮力を減少させるには弱効であった。このことは平滑筋に対するネオマイシンの阻害作用は、細胞膜に対して安定した作用のあることを示唆した。

ラット及びカエルの神経節標本を用いた試験の結果、ネオマイシンの神経筋遮断作用は、神経筋末端電位の振幅が減少するためであり、アセチルコリンの脱分極作用に対して節後終板 (post junctional endplate membrane) の感受性をネオマイシンが減少させるためであった。また、高濃度のカリウムに反応して、運動神経終末から遊離される伝達物質の量を減少させた (pre junctional effect)。(参照 13) [見直し資料 I, p12]

【植田専門委員コメント】

(最後の 2 段落の記載について)

何かで脱分極させて、その上、さらにアセチルコリンなどで収縮させて、ということのように取れますが。

また「細胞膜に対して安定した作用」とは、何を指しているのでしょうか？ 神経節以降も読みにくく、修正が必要と思います。参照 13 を見ましたが、わかりませんでした。

1 1. 微生物学的影響に関する試験

(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

平成 25 及び 26 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」において、ヒトの腸内細菌叢分離菌に対するネオマイシンの MIC が調べられた。

結果を表 31 に示した。(参照 31、32) [H25 年度調査事業] [H26 年度調査事業]

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 *Escherichia coli* の 4 µg/mL であった。本調査の結果から、微生物学的 ADI の算出に用いる MIC_{calc}²⁸ は 9.83 µg/mL (0.00983 mg/mL) と算出された。

表 31 ネオマイシンのヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC

菌名	株数	MIC (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Escherichia coli</i>	30	4	2～>128
<i>Enterococcus</i> spp.	30	128	4～>128
<i>Bacteroides</i> spp.	30	>128	128～>128
<i>Fusobacterium</i> spp.	12	16	16～32
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	16	≤0.06～64
<i>Eubacterium</i> spp.	10	32	16～128
<i>Clostridium</i> spp.	30	>128	8～>128
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	20	128	32～>128
<i>Prevotella</i> spp.	20	64	4～>128
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	8	1～64
<i>Propionibacterium</i> spp.	15	16	8～16

(2) ヒト臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 1952 年～1984 年

ヒト臨床分離菌に対するネオマイシンの MIC が調べられた。

結果を表 32 に示した。(参照 17) [FAS 34, p7, p9]

²⁸ 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

表 32 ネオマイシンのヒト臨床分離菌に対する MIC

菌名	株数	MIC (μg/mL) 平均値又は範囲	参照 17 [FAS 34, p9/18]中引用 文献の公表年
<i>Escherichia coli</i>	10	0.25～12.5	1952 年
<i>E. coli</i>	2	16	1983 年
<i>E. coli</i>	3	1～32	1984 年
<i>Enterococcus</i> spp.	5	3.2～15	1952 年
<i>Sphaerophorus necrophorus</i>	7	200～1,600	1967 年
<i>Bacteroides fragilis</i>	55	1,600～>25,600	
<i>B. melaninogenicus</i>	20	<100～400	
<i>B. oralis</i>	16	<100～400	
<i>Fusobacterium</i> spp.	22	100～3,200	
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	11	12.5～400	1967 年
<i>B. bifidum</i>	5	400～1,600	
<i>B. longum</i>	11	200～1,600	
<i>B. spp.</i>	6	200～1,600	
<i>Clostridium novyi</i> Type A	16	32～512	1975 年
<i>C. novyi</i> Type B	7	64～512	
<i>C. bifermentans</i>	9	64～512	
<i>C. sordellii</i>	6	64～512	
<i>C. sporogenes</i>	18	32～512	
<i>Propionicum agnes</i>	38	6.25～25	1976 年

2

3 (3) 主要な腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 1994 年

4 NCCLS (現 CLSI) で定められた試験条件によって主要な腸内細菌に対するネオマ
5 イシンの MIC が調べられた。

6 結果を表 33 に示した。消化管内の嫌気性菌は、ネオマイシン非感受性であった。標
7 準又は高濃度接種菌液で測定した場合の最も低い MIC₅₀ は、それぞれ *Eubacterium*
8 spp. の 8 μg/mL 及び *Lactobacillus* spp. の 64 μg/mL であった。ネオマイシンの
9 *Escherichia coli* に対する抗菌活性は、接種菌液濃度の増加又は酸素供給量の減少に
10 よって低下した。高濃度接種菌液を用いた好気性条件下の *Escherichia coli* に対する
11 MIC₅₀ は 64 μg/mL であり、嫌気性条件下の MIC₅₀ は >128 μg/mL であった。高濃度
12 接種菌液を用いた場合、*Lactobacillus* spp. が最も高い感受性を示したため、微生物学
13 的 ADI の算出で用いる MIC₅₀ は 64 μg/mL とされた。(参照 3、9、17) [FAS 51, p4～
14 5] [EMEA 2002, p2, 第 8 項] [FAS 34, p7, p9～10]

15

16

1

表 33 ネオマイシンの主要な腸内細菌に対する MIC₅₀^a

菌名	株数	MIC ₅₀ (μg/mL) ^b			
		標準接種菌液 ^c		高濃度接種菌 ^d	
		血液添加培地	Wilkins-Chalgren-glucose 培地	血液添加培地	Wilkins-Chalgren-glucose 培地
<i>Bacteroides</i> spp.	15	>128	>128	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> spp.	12		16		128
<i>Clostridium</i> spp.	11		128		>128
	5	>128		>128	
<i>Enterococcus</i> spp.	10		128		>128
	2	>128		>128	
<i>Escherichia coli</i> (好気性) ^e	13		16		64
<i>E. coli</i> (嫌気性) ^e	13		>128		>128
<i>Eubacterium</i> spp.	9		8		>128
<i>Fusobacterium</i> spp.	5		32		128
	3	16		>128	
<i>Lactobacillus</i> spp.	15		32		64
	2	>128		>128	
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	16		32		128
	14	>128		>128	

2

a : 寒天希釈法による嫌気性菌の MIC 測定のための NCCLS 標準ガイドラインによる。

3

b : Wilkins-Chalgren-glucose 培地を用いた。

4

c : 1×10⁸ 個/mL

5

d : 1×10¹⁰ 個/mL

6

e : 好気性及び嫌気性条件ともに同じ株 (13 株) が用いられた。好気性条件下の MIC の測定には 37℃で好氣的に培養した接種菌液を用いた。

7

8

9

(4) 糞便結合試験

10

① *in vitro* 試験

11

a. イヌ糞便

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

イヌの糞便へのネオマイシンの吸着試験では、イヌの糞便の希釈懸濁液に添加したネオマイシン量と、添加後の懸濁液をインキュベートして遠心分離後の上清に含まれる量 (バイオアッセイによって測定) との差として算出した。最初、糞便の固形物との沈殿物に約 75%が含まれると算出された。沈殿物を 2 回洗浄して酸によって抽出した場合、約 47%が含まれると算出された。(参照 3、17) [FAS 51, p6] [FAS 34, p7] (Wagman et al., 1974)

b. ヒト糞便

健常なヒト (9 名) の糞便試料にネオマシンを様々な濃度で添加し、糞便結合率を評価した。糞便結合率は、上述の試験と同様に、希釈した糞便懸濁液に添加したネオマイシン量と、添加混合後の懸濁液をインキュベートして遠心分離して得られた上清に含まれる量から算出した。500 μg/mL までの濃度では、添加量の 83~98%が糞便に結合していた。ネオマイシンの結合量は糞便の希釈試料に添加

するネオマイシン量に依存していた。(参照 3、17) [FAS 51, p6] [FAS 34, p7~8]
(Hazenberget al., 1983b, 1984)

健常なヒト (8 名) の糞便試料にネオマイシン溶液 (0.1~30 mg/mL) を添加して糞便結合率を評価した。本試験では、上述の試験より糞便の濃度は高く、2 種類のインキュベーション時間 (0 又は 24 時間) を用いた。他の試験と同様に、上清中ネオマイシンの抗菌活性 (試験菌は *Enterobacter cloacae*) を測定することで、ネオマイシンの添加量に対する不活化率を算出した。

上清中抗菌活性はネオマイシンの添加濃度に依存し、ネオマイシンの不活化率はネオマイシンの添加濃度の増加とともに減少した。糞便 1 g (湿重量) に対して添加するネオマイシンが 5 mg 以下の場合には、ほぼ 100% の結合率であった。培養時間によって結合率に違いはみられなかった。(参照 3、17) [FAS 51, p6] [FAS 34, p8] (Veringa&Van der Waaij, 1984)

② *in vivo* 試験

a. ヒト及びイヌ

イヌ (雑種、37 匹) にネオマイシンを 2、4 又は 10 日間経口投与 (400 mg/日) し、また健常なヒト (24 名) にネオマイシンを 1 又は 3 日間経口投与 (6 g/日) した。投与 24~48 時間後までに、イヌ及びヒトともに糞便中大腸菌群が顕著に減少又は完全に消失した。イヌの 10 日間投与群 (4/10 例) において、投与 5~6 日後に *E. coli* のネオマイシン耐性株が出現した。ヒトから分離した *E. coli* に耐性はみられなかった。(参照 17) [FAS 34, p8] (Schweinburg et al., 1952)

b. ヒト細菌叢定着マウス

ヒト腸内細菌叢定着 (HFA) マウス²⁹ (3~5 匹/群) にネオマイシンを飲水投与 (1、2、3 又は 4 g/L) し、糞便を投与開始 0、1、3、5、7、14、21、28 及び 35 日後に採取して、微生物学的影響を調べた。対照群は、ネオマイシンを非投与とした。

1 g/L 投与群では、偏性嫌気性菌、グラム陰性偏性嫌気性菌、*E. coli* 及び *Enterococcus* の菌数は 35 日間変化しなかった。

2 又は 3 g/L 投与群では、*E. coli* 及び *Enterococcus* が排除され、グラム陰性偏性嫌気性菌の割合が増加した。

JECFA は、本試験における NOEL を 1g/L (125 mg/kg 体重/日相当) と判断した。

EMA も、本試験における NOEL を 125 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 3、9、17) [FAS 51, p7(一番下の段落)] [EMA 2002, p2, 第 8 項] [FAS 34, p8, 2.2.10.2] (Hazenberget al., 1983)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、2g/L 投与群に細菌数の変動がみら

²⁹ ヒト糞便菌叢を移植した無菌マウス

- 1 れたことから、本試験における NOEL を 125 mg/kg 体重/日と判断した。
- 2
- 3

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

ネオマイシンの ADI について、モルモットを用いたネオマイシンの 90 日間経口投与試験における聴器毒性の NOEL 6 mg/kg 体重/日に基づき、60 µg/kg 体重/日と設定した。評価の経緯は以下の通りである。

1994 年の第 43 回会議において、ネオマイシンの遺伝毒性試験が限られていることから、暫定 ADI を設定した。

毒性学的 ADI は、モルモットを用いた 90 日間経口投与試験の聴器毒性に関する NOEL 6 mg/kg 体重/日に安全係数 200 を適用して、30 µg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的 ADI は、以下の式によって 160 µg/kg 体重/日と算出された。

ネオマイシンの評価には毒性試験から得られるデータが適切なエンドポイントを与えると結論し、ネオマイシンの暫定 ADI を 30 µg/kg 体重/日とした。この暫定 ADI は、遺伝毒性に関するデータの不足を考慮して暫定的に設定された。(参照 17) [FAS 34, p13-14]

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{64^a \times 150^b}{1^c \times 1^d \times 60^e} = 160 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

a: ヒト腸内細菌叢に影響がない濃度 (µg/mL)。高濃度接種菌液の使用時で最も高い感受性を示した菌種の MIC₅₀ の 64 µg/mL。補正は不要と考えられた。

b: 1 日当たりの糞便量 (g)

c: 腸内細菌叢が利用可能な経口用量の分画。ヒト腸内細菌叢におけるネオマイシン利用率として保守的な推定値である 100%を選択した。実験データが不十分であり、腸内容物との結合によるネオマイシンの不活化について補正は実施しなかった。

d: ヒトの腸内細菌叢から分離された嫌気性菌を含む多様な細菌に関して、多くのデータが利用可能であった。また、ヒト腸内細菌叢におけるネオマイシンの利用率に関して保守的な推定値を適用したことを考慮し、安全係数を 1 とした。

e: ヒト体重 (kg)

1996 年の第 47 回会議では、ネオマイシンの遺伝毒性に関する新しいデータを評価し、ネオマイシンには遺伝毒性がないと結論し、モルモットの 90 日間経口投与試験における聴器毒性に関する NOEL 6 mg/kg/体重/日に安全係数 100 を適用して、ADI を 60 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 27) [FAS 38, p2/2]

2003 年の第 60 回会議では、微生物学的見地からの消費者に対する安全性の評価及びヒトのミトコンドリア DNA における特異的突然変異の存在とアミノグリコシド誘発性聴器毒性に対する感受性の増大との関連性について評価した。

A1555G 変異をもつヒトの亜集団における潜在的なネオマイシン感受性又はネオマイシンの微生物学的特性に関する懸念は、前回の評価時の ADI (60 µg/kg 体重/日) で説明されるとして、ADI を変更する必要はないと結論した。(参照 3) [FAS 51, p2, p12]

2. EM(E)A における評価

EM(E)A は、モルモットを用いた 90 日間経口投与試験における聴器毒性に対する NOEL 6 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、毒性学的 ADI を 60 µg/kg 体重/日

と設定した。

微生物学的 ADI は、以下の CVMP の式から、160 µg/kg 体重/日と算出した。

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{64^a \times 1^b}{1^c} \times \frac{150^d}{1^e \times 60^f} = 160 \text{ µg/kg 体重/日}$$

a : 最も高い感受性を示した細菌の MIC₅₀ (µg/mL)

b : *in vitro* から *in vivo* への外挿を補正するためのデータがないことから、係数として「1」を適用

c : 最も感受性が高い菌種である *Lactobacillus* の MIC₅₀ であることから、係数として「1」

d : 1 日当たりの糞便量 (mL)

e : 微生物が利用可能な経口用量の分画

f : ヒト体重 (kg)

毒性学的 ADI (60 µg/kg 体重/日) が、微生物学的 ADI (160 µg/kg 体重/日) よりも小さいことから、毒性学的 ADI が消費者に対するリスク評価に適切であると考えられた。(参照 9) [EMEA 2002, p2-3, 第 9~11 項]

3. 豪州政府における評価

APVMA は、1996 年の JECFA の評価に従い、モルモットを用いたネオマイシンの 90 日間経口投与試験における聴器毒性の NOEL 6 mg/kg 体重/日に基づき、ADI を 0.06 mg/kg 体重/日としている。(参照 10、33) [豪州資料] [豪州 ADI リスト]

IV. 食品健康影響評価

ネオマイシンは、薬物動態試験において動物体内への吸収率が低く、経口投与では大部分が未変化体として糞便中に排泄され、非経口投与では尿中に排泄された。吸収されたネオマイシンは、ほとんど代謝を受けず未変化体で維持され、腎臓次いで肝臓に集積された。

残留試験では、未変化体のネオマイシンが残留マーカーとして用いられ、ネオマイシンは、腎臓で最高濃度を示し腎臓中に最も長く残留した。このことは、各種動物で共通にみられ、全ての哺乳類で腎臓が標的組織であると考えられた。家畜に投与されたネオマイシンの大部分が未変化体で排泄されたことから、家畜における代謝物の残留割合は、非常に少ないと考えられた。

遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* の染色体異常試験において陽性の結果が得られた報告があるが、これらの試験の実施時期は1980年代以前に行われたもので古く、GLP に適合した試験ではなかった。また、陽性対照がない等試験条件等に不備があった。一方、これらの試験以降に実施されてたGLP に適合した *in vitro* の復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験並びに *in vivo* の染色体異常試験において、いずれも結果は全て陰性であったことから、ネオマイシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADI を設定することは可能であると考えられた。

また、参考資料であるが、ラットにおける慢性毒性及び発がん性試験において発がん性はみられなかった。

1. 毒性学的 ADI について

各種動物を用いた毒性試験において、最も低い NOAEL が得られたのは、モルモットを用いた 90 日間の聴器毒性試験であり、NOAEL は 6 mg/kg 体重/日であった。

この NOAEL (6 mg/kg 体重/日) に安全係数として 100 を適用し、0.06 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えた。

2. 微生物学的 ADI について

平成 25 及び 26 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」の結果から、VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出した。

ネオマイシンの MIC_{calc} に 0.00983 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、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 1、ヒトの体重に 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。

$$\text{ADI} = \frac{0.00983^a \times 220^b}{1^c \times 60^d} = 0.036 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a : MIC_{calc} 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%信頼限界の下限値 (mg/mL)

b : 結腸内容物の量 (g/日)

c : ネオマイシンとヒト糞便との結合試験では 83~100%の糞便結合がみられたが、実験データが

不十分であり、またネオマイシンはほとんどヒト体内に吸収されず、投与量の大部分（約99%）は変化を受けずに糞便中に排泄されることから、微生物が利用可能な経口用量の分画として「1」を適用した。
d：ヒトの体重（kg）

【事務局より】

微生物学的 ADI の算出における微生物が利用可能な経口用量の分画は、ヒトの糞便結合試験の結果（結合率が 90～100%）は考慮せず、ヒトの薬物動態において吸収率が非常に低いことから、JECFA と同様に、「1」としました。

JECFA では、糞便結合率に関してはデータが不十分であるとの判断から、微生物が利用可能な経口用量の分画の数値について、糞便結合率による補正していません。

本専門調査会においても、JECFA と同様に、微生物が利用可能な経口用量の分画を「1」とすることでよいかが検討お願いいたします。

3. ADI の設定について

微生物学的 ADI（0.036 mg/kg 体重/日）は、毒性学的 ADI（0.06 mg/kg 体重/日）よりも小さいことから、ネオマイシンの ADI として、0.036 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

以上より、ネオ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。

ネオマイシン 0.036 mg/kg 体重/日

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

1 表 34 JECFA、EM(E)A 及び食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会における無毒性量
2 等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量又は (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EM(E)A	肥料・飼料等専門調査会
ラット	2 年間慢性毒性及び発がん性	0、6.25、12.5、25 (ネオマイシン硫酸塩として)	12.5 難聴 (3/15 例) 発がん性なし	12.5 難聴 発がん性なし	— (設定できず)
	3 世代生殖毒性	0、6.25、12.5、25 (ネオマイシン硫酸塩として)	25 投与による影響なし	— (記載なし) 投与による影響なし	25 投与による影響なし
	発生毒性試験	0、62.5、125、250 (ネオマイシン硫酸塩として) 0、6.25、12.5、25 (ネオマイシン硫酸塩として) で飼養中のラットの妊娠 6～15 日に上記用量に増量。妊娠 16～20 日に元の用量に戻した。	— (記載なし) 母動物毒性、胎児毒性及び催奇形性なし	— (設定できず) 催奇形性なし	— (設定できず)
モルモット	90 日間経口投与聴器毒性	0、1、5、10 (ネオマイシン B 硫酸塩として)	10 (最高用量、ネオマイシンとして 6) 投与による影響なし	10 (最高用量、ネオマイシンとして 6) 投与による影響なし	10 (最高用量、ネオマイシンとして 6) 投与による影響なし
ネコ	1 年間慢性毒性	0、4.3、8.6、18 (ネオマイシン硫酸塩として)	— (記載なし) 18: RBC 減少 (雄) 8.6: 骨髓低形成 (雄 3/6 例、雌 4/8 例) BUN 増加 (雄)		— (設定できず)
	1 年間経口投与聴器毒性	0、6.25、12.5、25	— (不十分な試験のため評価できず)		
マウス	ヒト腸内細菌叢移植	1、2、3、4 g/L	1g/L (125 mg/kg 体重/日) 2 以上: 腸内細菌数の変化	1g/L (125 mg/kg 体重/日)	1g/L (125 mg/kg 体重/日) 2 以上: 腸内細菌数の変化
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.060 NOEL: 6 安全係数: 100	0.060 NOEL: 6 安全係数: 100	0.06 NOAEL: 6 安全係数: 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			モルモットを用いた 90 日間経口投与聴器毒性試験	モルモットを用いた 90 日間経口投与聴器毒性試験	モルモットを用いた 90 日間経口投与聴器毒性試験

微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)	0.160	0.160	0.036
微生物学的 ADI 設定根拠資料	高濃度接種菌液を用いた条件下で最も高い感受性を示した腸内細菌に対する MIC ₅₀ : 64 µg/mL	最も感受性が高かった腸内細菌叢関連株 <i>Lactobacillus</i> の MIC ₅₀ : 64 µg/mL	ヒト腸内細菌叢分離菌の MIC ₅₀ から得られた MIC _{calc} : 9.83 µg/mL
ADI (mg/kg 体重/日)	0.06	0.06	0.036

1
2

1 〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
CLSI	臨床検査標準協会
C _{max}	最高濃度
CVMP	動物用医薬品委員会（欧州）
<u>ELISA</u>	<u>エライザ法（酵素標識免疫測定法）</u>
EM(E)A	欧州医薬品 <u>審査</u> 庁
GFR	糸球体濾過量
HFA	ヒト <u>腸内細菌</u> 叢定着（human flora associated）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
<u>MIC</u>	<u>最小発育阻止濃度</u>
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
NCCLS	米国臨床検査標準委員会
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
RBC	赤血球数
<u>RPF</u>	<u>腎血漿流量</u>
T _{1/2}	消失半減期

2

3

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平
3 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index, 15th Edition [Merck Index]
- 5 3. WHO: Neomycin. Food Additives Series 51 (2003) [FAS 51]
- 6 4. 廣川書店：第十六改正日本薬局方解説書 2011 年 [薬局方解説書]
- 7 5. FAO: Neomycin. Food and Nutrition paper 41/15 (2003) [FNP 41/15]
- 8 6. WHO: Neomycin. Evaluaton of certain veterinary drug residues in food. Technical
9 Report Series 918 (2003) [TRS 918]
- 10 7. EMEA: Neomycin. Summary Report (1) 1995 [EMEA 1995]
- 11 8. EMEA: Neomycin. Summary Report (2) 2000 [EMEA 2000]
- 12 9. EMEA: Neomycin. Summary Report (3) 2002 [EMEA 2002]
- 13 10. APVMA: The reconsideration of registrations of products containing neomycin (oral,
14 intramammary and injectable preparations) and their associated approved labels.
15 Review scope. 2007 [豪州資料]
- 16 11. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ 動物医薬品等データベース：
17 http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp
- 18 12. (独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ [PMDA]
19 <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 20 13. 厚生労働省：暫定基準見直し資料 I. 資料の概要（非公表） [見直し資料 I]
- 21 14. 厚生労働省：暫定基準見直し資料 II. 配合剤たる製剤についての資料（非公表） [見
22 直し資料 II]
- 23 15. FAO: Neomycin. Food and Nutrition paper 41/7 (1995) [FNP 41/7]
- 24 16. 武内志郎：Fradiomycin (Neomycin)に関する研究 第 2 報 経口投与に関する研究 第
25 1 編 生体内移行. J Antibiotics Ser. B. 1959; 12(3): 158-161 [J Antibiotics SerB -1]
- 26 17. WHO: Neomycin. Food Additives Series 34 (1995) [FAS 34]
- 27 18. Aschbacher PW and Feil VJ: Neomycin metabolim in calves. J Anim Sci 1994; 72:
28 683-689 [J Anim Sci 1994]
- 29 19. 農林水産省動物医薬品検査所：牛におけるフラジオマイシン製剤の飼料添加投与での
30 使用基準対応残留試験報告書. 平成 14 年 5 月 [農水省 牛の使用基準対応残留試験]
- 31 20. 厚生労働省：暫定基準見直し資料 添付資料（非公表） [見直し資料 添付資料]
- 32 21. FAO: Neomycin. Food and Nutrition paper 41/12 (1999) [FNP 41/12]
- 33 22. WHO: Neomycin. Evaluaton of certain veterinary drug residues in food. Technical
34 Report Series 893 () [TRS 893]
- 35 23. EMA: Neomycin (including framycetin) (All food producing species). European
36 public MRL assessment report (EPMAR) 2013 [EMA 2013]
- 37 24. Reybroeck W: Milk residues of lincomycin and neomycin after a 5-fold
38 administration of Lincocin intramammaire to lactating cows: their technological
39 significance. EuroResidue IV 2000; 903-908 [EuroResidue IV]
- 40 25. 農林水産省動物医薬品検査所：豚におけるフラジオマイシン製剤の飼料添加投与での

- 1 使用基準対応残留試験報告書. 平成 14 年 5 月 [農水省 牛の使用基準対応残留試験]
2 26. 農林水産省動物医薬品検査所：鶏におけるフラジオマイシン製剤の飼料添加投与での
3 使用基準対応残留試験報告書. 平成 14 年 5 月 [農水省 鶏の使用基準対応残留試験]
4 27. WHO: Neomycin. Food Additives Series 38 (1996) [FAS 38]
5 28. Jaju M, Jaju M and Ahuja YR: Cytogenetic effect of neomycin on human
6 lymphocytes in vitro. Indian J Exp Biol 1986; 24: 595-598 [Indian J Exp Biol]
7 29. 武内志郎：Fradiomycin (Neomycin)に関する研究 第 2 報 経口投与に関する研究 第
8 2 編 連続経口投与の影響. J Antibiotics. Ser. B. 1959; 12(3): 162-169 [J Antibiotics
9 SerB -2]
10 30. WHO: Neomycin. Evaluaton of certain veterinary drug residues in food. Technical
11 Report Series 855 (1995) [TRS 855]
12 31. 食品安全委員会：平成 25 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的
13 影響についての調査」 [H25 年度調査事業]
14 32. 食品安全委員会：平成 26 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的
15 影響についての調査」 [H26 年度調査事業]
16 33. 豪州政府：ADI List, Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary
17 chemicals. 2016 [豪州 ADI リスト]
18