

分科会報告品目（動物用医薬品関係）

- ・ ケトプロフェン（暫定基準の見直し）・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
- ・ ホスホマイシン（暫定基準の見直し＋薬事法に基づく再審査申請に伴う残留基準の設定）
・・・・・・・・・・・・・・・・ 37

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）

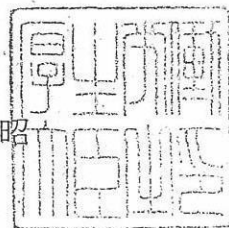
と2文書がございます。



厚生労働省発食安0527第6号
平成22年5月27日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長妻 昭



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

ケトプロフェン

平成22年7月2日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

食品衛生分科会規程第8条第3項に規定する農薬・動物用
医薬品部会における決定事項の報告について

平成22年5月27日付け厚生労働省発食安0527第6号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくケトプロフェンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめるとともに、下記のとおり議決し、食品衛生分科会規程第8条第1項の規定により当部会の議決をもって食品衛生分科会の議決としたので、同条第3項の規定に基づき報告する。

記

ケトプロフェンについては、別紙のとおり食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定することが適当である。

(別添)

ケトプロフェン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ケトプロフェン[Ketoprofen]

(2) 用途：牛、豚、馬/抗炎症薬

アリルプロピオン酸系の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であり、プロスタグランジンの合成を阻害することで作用を示す。ラセミ混合物で S(+)体の方が R(-)体より薬理的に活性である。

日本では、ケトプロフェンを有効成分とする動物用医薬品は、イヌ及びネコ用の消炎剤として承認されている。

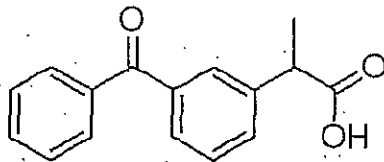
また、国内外でヒト用としても用いられ、腰痛症、変形性関節症等の鎮痛・消炎治療に貼付剤、ゲル剤及び座剤として使用されている。

(3) 化学名：

2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid (CAS)

(*RS*)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₆H₁₄O₃

分子量：254.28

(5) 適用方法及び用量

ケトプロフェンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
牛	2~3mg/kg 体重/日を静脈又は筋肉投与	EU	1又は4日
	3mg/kg 体重/日を静脈又は筋肉投与	カナダ	1日
		オーストラリア ニュージーランド	4日
泌乳牛	2~3mg/kg 体重/日を静脈又は筋肉投与	EU	0日
	3mg/kg 体重/日を静脈又は筋肉投与	カナダ	
		オーストラリア ニュージーランド	
豚	3mg/kg 体重/日を筋肉投与	EU	4日
		カナダ	7日
馬	2~3mg/kg 体重/日を静脈又は筋肉投与	EU	1又は4日
	3mg/kg 体重/日を静脈又は筋肉投与	オーストラリア	24日
	2mg/kg 体重/日を静脈投与	ニュージーランド	63日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

- ① 分析対象化合物：ケトプロフェン
- ② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出しジクロロメタンに転溶した後、高速液体クロマトグラフで定量する。

(2) 残留試験結果 (単位：μg/g(ml))

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	
牛	3mg/kg 体重/日を 3日間連続筋肉投与	4日	筋肉	<LOD	検出限界 0.025
			脂肪	<LOD	
			肝臓	<LOD	
			腎臓	<LOD	定量限界 0.05
泌乳牛	3mg/kg 体重/日を 3日間連続筋肉投与	0, 12時間	乳	<LOD	

3. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会委員長あて意見を求めたケトプロフェンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

無毒性量：0.1mg/kg 体重/日

(動物種) ウサギ

(投与方法) 経口投与

(期間) 単回

安全係数：100

薬理的 ADI : 0.001mg/kg 体重/日

4. 諸外国における状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、オーストラリア及びカナダにおいて残留基準が設定されている。なお、EUにおいては、本剤が定期的に使用されるものではなく、また短時間で無毒化され排出されること等から基準値を設定する必要が無いものとして取り扱われている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

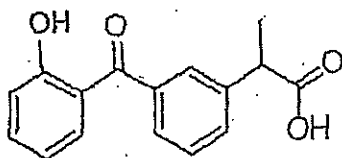
ケトプロフェンとする。

オーストラリアにおいて、2-(phenyl 3- α -hydroxybenzoyl)propionic acid (以下、代謝物 A という) に代謝されるケトプロフェンは、投与量のほとんどがケトプロフェンから代謝物 A となり、体内から短時間で排出されることから、ケトプロフェンのみを規制対象とするとされていることを踏まえ、残留の規制対象はケトプロフェンのみとすることとした。

なお、カナダにおいてもケトプロフェンのみを規制対象としている。

また、代謝物 A の薬理学的作用は未変化体の 1/10~1/100 とされている。

<代謝物A>



(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品において基準値 (案) の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する本剤の量 (理論最大摂取量 (TMDI)) の ADI に対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	15.3
幼小児 (1~6 歳)	65.4
妊婦	18.3
高齢者 (65 歳以上) *	15.1

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙 2 のとおりである。

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

ケトプロフェン

食品名	基準値 (案)	基準値現行	豪州	カナダ
	ppm	ppm	ppm	ppm
牛の筋肉	0.05	0.05	0.05	0.25
牛の脂肪	0.05	0.05		
牛の肝臓	0.05	0.05	0.05	
牛の腎臓	0.05	0.05	0.05	0.8
牛の食用部分*1、*2	0.05	0.05	0.05	
豚の筋肉				0.1
豚の腎臓				0.05
乳	0.05	0.05	0.05	0.05

平成 17 年 11 月 29 日厚生労働省告示 499 号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

*1：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

*2：食用部分については、肝臓又は腎臓の値を参照した。

(別紙2)

ケトプロフェンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*4 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.05	1.0*2	0.5*2	0.9*2	1.0*2
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0*3	0.0
牛の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分*1	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計		8.2	10.3	10.2	8.2
ADI 比 (%)		15.3	65.4	18.3	15.1

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、肝臓又は腎臓の値を参照した。

*2: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*4: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成19年3月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年3月8日	第181回食品安全委員会(要請事項説明)
平成21年3月17日	第10回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成21年5月15日	第109回動物用医薬品専門調査会
平成21年6月18日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成21年10月1日	第303回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成22年5月27日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年6月4日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

(答申案)

ケトプロフェン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.05
牛の食用部分*	0.05
乳	0.05

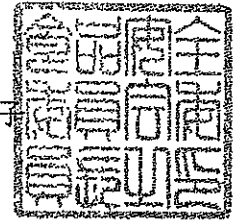
*：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第927号
平成21年10月1日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305031号をもって貴省から当委員会に意見を求められたケトプロフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ケトプロフェンの一日摂取許容量を0.001 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

ケトプロフェン

2009年10月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄及び残留）	7
(1) 薬物動態試験（ラット、豚及び牛）	7
(2) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚）	7
(3) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル）	7
(4) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト）	7
(5) 薬物動態試験（ラット）	7
(6) 薬物動態試験（イヌ）	8
(7) 薬物動態試験（豚）	8
(8) 薬物動態試験（牛）	9
(9) 薬物動態試験（馬）	10
2. 急性毒性試験	11
3. 亜急性毒性試験	11
(1) EMEA の評価書	11
(2) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）	11
(3) 5 週間亜急性毒性試験（ラット）	12
(4) 3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）	12
(5) 5 週間亜急性毒性試験（イヌ）	13
(6) 3 ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）	13
(7) 6 週間亜急性毒性試験（ヒヒ）	14
4. 遺伝毒性試験	14
5. 慢性毒性及び発がん性試験	15
(1) EMEA の評価書	15
(2) 105 週間発がん性試験（マウス）	15
(3) 78 週間慢性毒性試験（ラット）	15
(4) 91 週間発がん性試験（ラット）	16
(5) 52 週間慢性毒性試験（ヒヒ）	16

6. 生殖発生毒性試験	17
(1) EMEA の評価書	17
(2) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット)	17
(3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット)	17
(4) 催奇形性試験(マウス)	18
(5) 催奇形性試験(ラット)	18
(6) 催奇形性試験(ウサギ)	18
7. その他	19
(1) 耐容試験	19
(2) 薬理学的作用	19
(3) ヒトにおける知見	19
(4) 微生物学的特性	20
III. 食品健康影響評価	20
1. EMEA 及びオーストラリアでの評価について	20
(1) EMEA での評価	20
(2) オーストラリアでの評価	20
2. ADI の設定について	21
3. 食品健康影響評価について	21
・表 3 EMEA、オーストラリア政府提出資料の各種試験における無毒性量等の比較	22
・別紙 1	24
・参照	25

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)
2007年 3月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0305031号)
2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会(要請事項説明)
2009年 3月 17日 第10回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2009年 5月 15日 第109回動物用医薬品専門調査会
2009年 6月 18日 第290回食品安全委員会(報告)
2009年 6月 18日 より2009年7月17日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 9月 29日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年 10月 1日 第303回食品安全委員会(報告)
(同日付で厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月21日から)

見上 彪 (委員長) * : 2007年2月1日から
小泉 直子 (委員長代理) ** : 2007年4月1日から
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

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

(2008年3月31日まで)

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

(2008年4月1日から)

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森	国敏	(座長)
林	眞	(座長代理)
渋谷	淳	
嶋田	甚五郎	
鈴木	勝士	
寺本	昭二	
平塚	明	

(2008年4月22日まで)

三森	国敏	(座長)
林	眞	(座長代理)
井上	松久	
今井	俊夫	
津田	修治	
寺本	昭二	
頭金	正博	

(2008年4月23日から)

三森	国敏	(座長)
井上	松久	(座長代理)
今井	俊夫	
津田	修治	
寺本	昭二	
頭金	正博	
能美	健彦	

要約

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) である「ケトプロフェン」(CAS No. 22071-15-4) について、各種評価書 (EMEA レポート等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、豚、牛及び馬)、急性毒性試験、亜急性毒性試験 (ラット、イヌ及びヒヒ)、遺伝毒性試験、慢性毒性及び発がん性試験 (マウス、ラット及びヒヒ)、生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ) 等である。

試験の結果から、ケトプロフェンには、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

毒性学的試験において得られた最も低い LOAEL は、イヌを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI の設定に当たっては、種差 10、個体差 10、NOAEL ではなく LOAEL を用いることによる追加の 10 の安全係数 1,000 を適用し、毒性学的 ADI は 0.003 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

一方、ケトプロフェンの薬理学的活性から導き出された NOAEL は、ウサギにおける血小板凝集阻害における 0.1 mg/kg 体重と考えられた。薬理学的 ADI を設定するに当たっては、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を適用し、薬理学的 ADI は、0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

薬理学的 ADI (0.001 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.003 mg/kg 体重/日) に比べ低い値であることから、ADI を設定するに当たっては、0.001 mg/kg 体重/日とすることが適当と判断された。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗炎症薬

2. 有効成分の一般名

和名：ケトプロフェン

英名：Ketoprofen

3. 化学名

CAS (No.22071-15-4)

和名：2-3 (3-ベンゾイルフェニル) プロピオン酸

英名：2-(3-benzoylphenyl)propionic acid

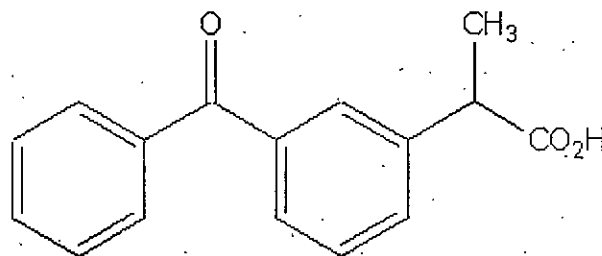
4. 分子式

$C_{16}H_{14}O_3$

5. 分子量

254.28

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等 (参照 2、3、4、5)

ケトプロフェンは、アシルプロピオン酸グループに属する非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) である。ラセミ混合物で S(+) 体の方が R(-) 体より薬理的に活性である。

日本では、ケトプロフェンを有効成分とする動物用医薬品は、イヌ及びネコ用の消炎剤として承認されている。イヌ、ネコの急性炎症及び疼痛の緩和を目的として、経口 (0.25 ~ 1.0 mg/kg 体重) 又は皮下 (2 mg/kg 体重) 投与で使用される。

国外では、牛、馬、豚、イヌ及びネコにおける骨、関節及び骨格筋の鎮痛剤、解熱剤並びに抗炎症剤として使用されている。

国内外で、ヒト用としても用いられ、腰痛症、変形性関節症等の鎮痛・消炎治療に、貼付剤、ゲル剤及び座剤として使用されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

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

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA 評価書、オーストラリア政府資料をもとに、毒性等に関する主な知見を整理したものである。

1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄、残留試験）

(1) 薬物動態試験（ラット、豚及び牛）（参照 2、3、4）

ケトプロフェンは、カルボニル基が還元された誘導体である [2-(phenyl 3- α -hydroxybenzoyl) propionic acid] (以下: 代謝物 A) に代謝される。代謝物 A は、全ての動物で血漿中に相当量存在するが、ラットでは痕跡量しか検出されない。ケトプロフェンは、タンパク質に強く結合する (牛で 97%)。代謝物 A への還元は、 ^{14}C -ケトプロフェンの豚肝臓のマイクロソーム及び細胞質分画を用いた *in vitro* における代謝試験において認められたが、牛における約 1/2 程度であった。 ^{14}C -ケトプロフェン単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験における血漿のデータでは、総放射活性とケトプロフェン及び代謝物 A の総和の間に相関関係が見られた。

(2) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚）（参照 4）

ケトプロフェン及び代謝物 A の血漿中の薬物動態について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚を用いて試験された。全ての動物で、血漿 T_{\max} は投与 15~30 分後で、 C_{\max} 及び AUC は、ケトプロフェンに比べ代謝物 A の方が低かった。

(3) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル）（参照 4）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにケトプロフェンの単回皮下又は筋肉内投与 (3 mg/kg 体重、イヌは 2 mg/kg 体重) により、血漿の薬物動態について調べた。血漿 C_{\max} は、サルが、ウサギの約 2 倍と最も高く、以下ウサギ、ラット、マウス、イヌの順であった。 T_{\max} はほとんどが投与 30 分後であった (ラット及びサルでは 15 分)。主要代謝物 A の血漿 C_{\max} は、ウサギが、サルの約 2 倍と最も高く、以下サル、イヌ、マウス、ラット (検出限界程度を検出) の順で、 T_{\max} はラットの投与 15 分からサルの 2 時間後の範囲であった。血漿中ケトプロフェン濃度は、代謝物 A より高く、3 倍 (ウサギ) から 50 倍 (ラット) を超える値であった。ケトプロフェンは、一般的に代謝物 A より血漿中に長く残留し、投与 6 時間 (サル) から 24 時間 (ラットとイヌでの最長時間) 後まで検出された。代謝物 A は、投与 30 分間 (ラット) から 12 時間後 (イヌ) の間で検出された。

(4) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト）（参照 4）

種々の動物種やヒトの肝臓分画を用いた *in vitro* における ^{14}C -ケトプロフェンの還元能力を比較すると、ヒトマイクロソームが最も高い活性を示した。還元能力は、pH6 の方が pH7.4 より高く、マイクロソーム及び細胞質の分画ではマウス、ラット及びサルは同程度で、ウサギ及びイヌでは細胞質の方がより高い活性を示した。

(5) 薬物動態試験（ラット）（参照 4）

ラットにおける光学異性体の選択的な薬物動態としては、消化管および全身での R 異性

体から S 異性体への変換であり、大量の胆汁排泄及びそれに続く再吸収が示された。

(6) 薬物動態試験 (イヌ) (参照 4)

イヌにケトプロフェンを経口投与 (約 0.9 mg/kg 体重) し、血漿中の薬物動態について調べた。平均血漿 C_{max} は、ケトプロフェンの方が代謝物 A (ケトン基が還元) より約 5 倍高く、 T_{max} は、ケトプロフェンで投与 30 分後から 1.5 時間後、代謝物 A では、投与 1 から 2 時間後であった。両物質ともに投与 16 時間後まで血漿中に存在したが、投与 24 時間後では検出されなかった。

(7) 薬物動態試験 (豚)

① 放射性ケトプロフェン (参照 3)

a. 豚を用いた ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。血漿 C_{max} は投与 30 分後に、 12.74 ± 2.50 mg eq/L が観察された。24 時間後には、 0.07 ± 0.01 mg eq/L に低下した。その後は痕跡量しか検出されなかった。血漿放射活性の約 84 % は未変化体で、7 % が代謝物 A であった。残る放射活性は、放射活性の 8 % に相当する同定できない極性化合物によるものであった。

b. 豚を用いた ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) によるマスバランス試験が実施された。投与された総放射活性の 72 % は 96 時間以内に尿中に排泄され、その大部分は 24 時間以内に排泄された。糞中には 20 % であった。尿中では、放射活性の約 30 % が代謝物 A、約 12 % が未変化体、約 45 % が極性化合物であった。

c. 豚を用いた ^{14}C -ケトプロフェンの筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) による消失試験が実施された。投与 3 時間後の放射活性濃度は、腎臓 (11.63 mg eq/kg)、肝臓 (3.02 mg eq/kg)、注射部位 (12.40 mg eq/kg)、皮膚+脂肪 (約 1 mg eq/kg) 及び筋肉 (約 0.5 mg eq/kg) であった。投与 24 時間後には、腎臓で 2.07 mg eq/kg、肝臓で 0.24 mg eq/kg に低下していた。他の可食組織では、定量限界に近い濃度であり、筋肉及び皮膚+脂肪で、それぞれ、0.03 及び 0.09 mg eq/kg であった。投与 96 時間後では、 ^{14}C -ケトプロフェンは腎臓 (0.82 mg eq/kg) 及び肝臓 (0.07 mg eq/kg) でのみ検出された。

d. ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験におけるケトプロフェン及び代謝物 A の総残留物に対する比率は、投与 3 時間後の試料でのみ評価できた。ケトプロフェン/総残留物比率は、腎臓 31.5 %、肝臓 0.3 %、脂肪 72 %、注射部位 94 % で、代謝物 A/総残留物比率は、腎臓 29 %、肝臓 78 %、脂肪 10 %、注射部位 3 % であった。

② 非放射性ケトプロフェン (参照 3)

豚を用いたケトプロフェンの単回静脈内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。ケトプロフェンの分布は狭く、定常状態における分布容 (V_{dss}) は低かった (0.17 ± 0.02 L/kg)。平均滞留時間は、 2.32 ± 0.41 時間であった。

(8) 薬物動態試験 (牛)

①放射性ケトプロフェン (参照 2, 4)

a. 牛では、筋肉内投与後、速やかに吸収される ($T_{1/2ka}=0.15\sim 0.25$ 時間)。生体内利用率は、85~100%の範囲であった。

b. 牛を用いて ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。総残留量に対するケトプロフェンの割合は、筋肉 56%、脂肪 35%、肝臓 2% 及び腎臓 56% であった。注射部位は 85% 近かった。

c. 牛を用いて ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。96 時間後の注射部位には痕跡量しか検出されなかった。3 日間の連続投与 (3 mg/kg 体重/日) では、最終投与 24 時間後にケトプロフェン及び代謝物 A は腎臓だけで検出された (ケトプロフェンとして 0.19 ± 0.14 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 A として 0.24 ± 0.17 $\mu\text{g/g}$)。他の組織では、検出限界未満 (ケトプロフェン: 0.025 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 A: 0.05 $\mu\text{g/g}$)、又は定量限界未満 (ケトプロフェン: 0.05 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 A: 0.1 $\mu\text{g/g}$) であった。3 回目の注射部位では、ケトプロフェンのみが検出され、平均濃度は 1.51 ± 1.68 $\mu\text{g/g}$ であった。

d. 子牛 (雄 3 頭、46~52 kg) を用いて ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重、右臀部) 試験が実施された。血漿中放射活性は、投与約 1 時間後に最大となり、その後急速に低下し 55 時間後には無視し得るほどになった。ケトプロフェンの血漿 C_{max} は 8.79 ± 1.42 mg/L、 T_{max} は投与約 45 分、代謝物 A の血漿 C_{max} は 3.87 ± 0.71 mg/L、 T_{max} は投与 3 時間であった。投与 28 時間後には、血漿ケトプロフェン及び代謝物 A 濃度は定量限界 (0.05 mg/L) 未満であった。ケトプロフェン及び代謝物 A の $T_{1/2}$ は、それぞれ投与 1.8 及び 2 時間後であった。

投与量のほとんどは、投与 96 時間後までに排泄された (尿中 90%、糞中 10%)。尿中放射活性は代謝物 A が 90~93% で、未変化体はわずか 1% であった。他の化合物は、ケトプロフェンのグルクロン酸抱合体エステル (2~4%) とケトプロフェンの 3 位と 4 位の水酸基誘導体 (0.5~2.7%) であった。組織及び器官試料では、対照試料 (検出限界 0.05 mg/L) を上回る放射活性はなかった。注射部位の筋肉では少量の放射活性が検出された (1.05~12.3 mg eq/kg)。

e. ^{14}C -ケトプロフェンの牛血漿タンパク質への結合が調べられた。ケトプロフェン及び血漿タンパク質の平衡は迅速で約 40 分で達した。結合物は 0.1~10 mg/mL の濃度範囲で非平衡メカニズムにより血漿タンパク質に強く結合 (97%) した。

②非放射性ケトプロフェン (参照 4)

a. 子牛 (雄 6 頭、4 週齢、50~63 kg) を用いてケトプロフェンのクロスオーバー投与 (初回は静脈内投与 (3 mg/kg 体重、頸静脈)、2 回目は 1 週間後に筋肉内投与 (3 mg/kg 体重、臀部)) 試験が実施された。静脈内投与では、迅速に消失し、消失 $T_{1/2\beta}$ は 2.7 ± 0.42 時間であった。全身クリアランス ($CL\beta$) は 0.059 ± 0.006 L/kg/時間であった。筋肉内

投与では、 T_{max} は 0.65 ± 0.14 時間、 C_{max} は 11.10 ± 1.12 mg/Lであった。 $T_{1/2}$ は 2.7 ± 0.19 時間で、速やかに吸収排泄された。生体内利用率は $102.7 \pm 7.6\%$ であった。

b. 子牛 (雄1頭、2週齢、44.5 kg) を用いてケトプロフェンの筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。血漿ケトプロフェンの C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ、10.15 mg/L 及び投与 0.53 時間後であった。 $T_{1/2}$ は 2.77 時間で、代謝物 A の $T_{1/2}$ は 3.94 時間であった。24 時間後、投与量の 83.4 % が尿中に排泄された。尿中の代謝物のうち代謝物 A は 94.3 % でケトプロフェンは 5.7 % であった。

c. 子牛 (雄6頭、7週齢、67~87 kg) を用いてケトプロフェンの3日間筋肉内投与 (3 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。血漿ケトプロフェンレベルを求めるため1コンパートメントモデルに基づく2つの指数項からなる式を用いて解析した。3日間のケトプロフェン T_{max} は投与 1、0.5 及び1時間後であった。代謝物の T_{max} は、3回の投与それぞれ4、2 及び4時間後であった。投与24時間後におけるケトプロフェンの血漿中濃度は、各投与につき検出限界未満であったが、代謝物では、初回投与は 0.15 μ g/mL、2回目及び3回目は 0.1 μ g/mL 未満であった。ケトプロフェンの $T_{1/2}$ は 2.79 ± 0.33 時間、絶対的生体利用率は $90 \pm 4\%$ であった。相当する AUC 値から計算すると代謝物 A/ケトプロフェン比は 0.43 ± 0.11 であった。

d. 子牛 (10頭、約3週齢、37~50 kg) を用いてケトプロフェンの3日間筋肉内投与 (3 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。血漿ケトプロフェン T_{max} は各投与 0.5~1 時間後、代謝物は 4 時間後であった。投与後 7 時間以降では、血漿代謝物 A 濃度はケトプロフェンを上回った。投与 4 及び 10 日後の組織・器官の全試料では、ケトプロフェン濃度及び代謝物濃度は検出限界 (0.025 mg/kg 及び 0.05 mg/kg) 未満であった。

e. 乳牛 (8頭) を用いたケトプロフェンの3日間筋肉内投与 (3 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。血漿ケトプロフェン $T_{1/2}$ は、3回の投与において 2.55 ± 0.69 時間であった。繰り返し投与の動態は、単回投与から予想されるものであった。代謝物 A 及びケトプロフェンの血漿中濃度の AUC 値の比較から、両者の比は 0.38 ± 0.04 であった。ケトプロフェン及び代謝物 A の乳汁中濃度は、全ての採取時で検出限界 (0.025 mg/L) 未満であった。

(9) 薬物動態試験 (馬) (参照 2)

① 馬を用いてケトプロフェンの静脈内投与 (2.2 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。投与 3 時間後、ケトプロフェン及び代謝物 A は血漿中に検出されなかった。尿中では、代謝物 A (単独及び抱合体) の濃度はケトプロフェンより低かった。3-及び4-水酸化ケトプロフェンは、血漿中及び尿中において検出されなかった。

② 馬を用いた残留消失試験は実施されていないが、牛及び馬の基礎的薬物動態学的パラメータの比較からケトプロフェンの馬における組織消失は牛より速やかであると考え

られた。

2. 急性毒性試験 (参照 2, 3, 4)

単回投与急性毒性試験が経口及び非経口経路についてなされた。マウス、ウサギ及びイヌでは、全ての投与経路 (経口、皮下、腹腔内) において、LD₅₀は約 500 mg/kg 体重であった。ラットでは、30~480 mg/kg 体重とかなり変動のある結果であった。他の NSAID で通常観察される臨床症状が報告された。

マウスの経口 LD₅₀は、32 mg/kg 体重 (雌雄)、55 mg/kg 体重 (雄)、91 mg/kg 体重 (雌)、160 mg/kg 体重 (雌雄) 及び 475 mg/kg 体重 (新生児) が知られている。

筋肉投与 LD₅₀は、ラットの雄で 69 mg/kg 体重、雌で 75 mg/kg 体重、ウサギの雌雄で 470 mg/kg 体重、イヌの雌雄で 600 mg/kg 体重が報告されている。

マウスを用いたケトプロフェンの 5 日間経口投与 (60、90、133、200、300、450 mg/kg 体重/日) による毒性試験が実施された。投与後 8 日間の観察期間が設けられた。LD₅₀は、5 日間で 180 mg/kg 体重/日 (95 %信頼限界 133~243 mg/kg 体重/日) であった。

ラット (離乳期及び成獣) を用いた 5 日間の投与 (離乳期: 18、27、40、60、90、135 mg/kg 体重/日、成獣: 12、18、27、40、60、90 mg/kg 体重/日) による毒性試験が実施された。離乳期ラットの LD₅₀は 170 mg/kg 体重/日 (95 %信頼限界 111~261 mg/kg 体重/日)、成獣ラットの LD₅₀は 13 mg/kg 体重/日 (95 %信頼限界 10~16 mg/kg 体重/日) であった。

3. 亜急性毒性試験

(1) EMEA の評価書 (各種動物) (参照 2, 3)

EMEA の評価書では、各種の動物を用いた 9 種類の反復投与試験のうち、1 ヶ月間の試験 3 試験 (ラット混餌: 6 mg/kg 体重/日、ラット経口: 2 mg/kg 体重/日、イヌ経口: 2 mg/kg 体重/日 (この試験では 2 匹しか使われていない)) 及びヒヒで実施された 6 ヶ月間経口投与試験 1 試験 (4.5 mg/kg 体重/日) で NOAEL が設定されたとしている。

(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 4)

ラット (10 匹/群) を用いたケトプロフェンの 4 週間混餌投与 (0、6、12、25、50 mg/kg 体重/日、50 mg/kg 体重/日の投与期間は 1 週間未満) による亜急性毒性試験が実施された。

25 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 50 mg/kg 体重/日投与群の 10 例全例が死亡した。死亡前に衰弱、被毛状態不良、腹部膨満、泌尿・生殖部の糞尿による汚れが認められた。

剖検で腹膜炎、小腸の漿膜間癒着及び腹腔に青白い線維状の沈着物が認められた。25 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量及び摂餌量の減少、糞に潜血が認められた。25 mg/kg 体重/日投与群で小腸の癒着、拡張、淡色化及び肥厚、脾臓の腫大、肝臓の腫大及び淡明化、被膜の肥厚及び肝臓への癒着、腸間膜リンパ節の腫大が認められ、12 mg/kg 体重/日以上

投与群で空腸と回腸のうっ血が認められた。

12 mg/kg 体重/日投与群で空腸と回腸のうっ血が認められたことから、NOAEL は 6 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 5 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 4)

ラットを用いたケトプロフェンの 5 週間経口投与 (0、2、6、18 mg/kg 体重/日及び 0、27、36 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

18、27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が、6、18、27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群の雄と 36 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められた。27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で Hb、Ht 及び RBC の著しい低下と WBC の増加が見られた。

27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で脾臓及び副腎重量の増加、前立腺、卵巣及び子宮頸部重量の減少が見られ、18 mg/kg 体重/日投与群の雌で脾臓重量の軽度な増加が見られた。

組織学的検査から、18 mg/kg 体重/日以上投与群で胃粘膜の潰瘍が、27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で臓側腹膜に炎症性変化を伴う小腸潰瘍が認められた。これらの投与量での脾臓への影響は、赤脾髄の WBC 増加、幹細胞と巨核球の増殖及び細網症であった。18 mg/kg 体重/日以上投与群で、腎臓に顆粒又はタンパク性球状体で満たされた皮質又は髓質の拡張尿細管が観察され、36 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に両側の精巣の萎縮及び間細胞の腫大が見られた。

6 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められたことから、NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 4)

ラットを用いたケトプロフェンの 3 ヶ月間強制経口投与 (0、6、12、24 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が認められたが、ほとんどが腸の潰瘍及び腹膜炎が原因であった。12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で投与による腹痛の症候及び蒼白が認められ、24 mg/kg 体重/日投与群ではそれらの強さ及び頻度が増大した。12 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 24 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。12 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 24 mg/kg 体重/日投与群において、Hb、Ht 及び RBC の著しい減少を示し、正色素性貧血が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群で多核球増加症を伴う白血球増加症が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群で肝重量の増加が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 12 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で脾臓及び副腎の重量が増加した。24 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、それぞれ子宮角及び前立腺の重量が減少した。

胃の組織学的検査では、全ての投与群で粘膜下浮腫が、12 mg/kg 体重/日投与群で拡張腺管及び脱分化した腺管が、24 mg/kg 体重/日投与群で絨毛膜硬化症 (sclerosis of the chorion)、6 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で小さな潰瘍が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群で、小腸に潰瘍、筋肉及び漿膜層の炎症、腹膜炎が認められた。脾臓では、全ての投与群で造血が明瞭で、12 mg/kg 体重/日投与群で腫大が、24 mg/kg 体重/日投与群で梗塞が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で精子形成阻害、24 mg/kg 体重/日投与群で腎臓に遠位尿細管の変形が認められた。

全ての投与群で胃腸管及び脾臓に組織学的変化が存在したため NOAEL は設定できず、LOAEL は、6 mg/kg 体重/日と考えられた。

(5) 5 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 4)

イヌを用いたケトプロフェンの 5 週間混餌投与 (0、2、6、18、36 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。18 mg/kg 体重/日投与群で高頻度の嘔吐及び進行性の衰弱、36 mg/kg 体重/日投与群で出血性の下痢、高頻度の嘔吐及び衰弱に伴う運動失調が起きた。病状が認められたイヌは体重も減少した。

18 mg/kg 体重/日以上投与群で、Hb、Ht 及び RBC が減少し、6 mg/kg 体重/日以上投与群で、RBC 及び WBC が増加した。36 mg/kg 体重/日投与群で、血漿プロムサルファレイン停滞の軽度の増加、18 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 36 mg/kg 体重/日投与群の雄でフィブリノーゲンの軽度の増加、18 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 36 mg/kg 体重/日投与群の雄で沈降速度の軽度の上昇が認められた。

18 mg/kg 体重/日及び 36 mg/kg 体重/日投与群で脾臓重量の減少、36 mg/kg 体重/日投与群で前立腺重量が減少した。18 mg/kg 体重/日以上投与群で胃の潰瘍、36 mg/kg 体重/日投与群で小腸の潰瘍が認められた。6 mg/kg 体重/日投与群で腸の炎症及びうっ血、18 mg/kg 体重/日投与群で出血、浮腫及びうっ血が認められた。36 mg/kg 体重/日投与群で肝臓に、大型細胞と巨核球の浸潤を伴った炎症反応 (主としてクッパー細胞の変化を伴う類洞白血球増加症) が認められた。36 mg/kg 体重/日投与群の雄では精子形成の阻害、溶解又は萎縮した精細管及び前立腺の萎縮が認められ、18 mg/kg 体重/日以上投与群では腎臓に尿細管の変化が認められた。

6 mg/kg 体重/日投与群で RBC 及び WBC が増加したこと、腸の炎症及びうっ血が認められたことから、NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(6) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 4)

イヌ (ビーグル種) を用いたケトプロフェンの 3 ヶ月間強制経口投与 (0、6、12、24 mg/kg 体重/日を 1~2 回/日、又は、0、3、6 mg/kg 体重/日を 2 回/日) による亜急性毒性試験が実施された。

24 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が死亡した。24 mg/kg 体重/日投与群の残り 1 例と 6 mg/kg 体重/日投与群の 1 例は下痢、変色便 (黒色便) と食欲不振を示した。下痢は、12 mg/kg 体重/日投与群の雌にも認められた。24 mg/kg 体重/日投与群及び 12 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で体重が減少し、6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例は食欲不振により一時的に体重が減少した。6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例及び 24 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に再生性貧血 (Hb、Ht 及び RBC の低下、網状赤血球の増加) と白血球増加症が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群の雄の骨髓検査から赤芽球及び顆粒芽球の活性化を伴う過形成が見られた。24 mg/kg 体重/日投与群の他のイヌでは赤血球容積が軽度に減少した。24 mg/kg 体重/日投与群で、血清タンパク及びアルブミン/グロブリン比の減少、高フィブリン血漿及び沈降速度の上昇が認められた。

24 mg/kg 体重/日投与群で、雄の脾臓重量及び雌の卵巣重量が減少した。全ての投与群

で胃幽門部の潰瘍が認められ、投与量が増えるとともに重症度と頻度が増大した。小腸の潰瘍は、全ての投与群で見られたが一般的でなかった。24 mg/kg 体重/日投与群の雄2例ともに幾つかの精細管において異常な精子形成が認められ、12 mg/kg 体重/日投与群の雄1例に異所性精巣及び發育不全精巣が認められた。直腸温度に関して薬剤による影響はなかった。

全ての投与群で胃腸管の潰瘍が存在したため NOAEL は設定できず、LOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

(7) 6週間亜急性毒性試験 (ヒヒ) (参照4)

ヒヒを用いたケトプロフェンの6週間経口投与 (0、12、24 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。別のグループには6 mg/kg 体重/日を4週間経口投与し、その後2週間ごとに48、96、192 mg/kg 体重/日を投与した。

0、12、24 mg/kg 体重/日投与群では、死亡例も毒性徴候もなく、体重も増加した。192 mg/kg 体重/日投与群で毒性影響が認められた。6及び96 mg/kg 体重/日投与群では体重増加が認められたが、48及び192 mg/kg 体重/日投与群で体重減少が認められた。192 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量、赤血球パラメータ、血清酵素及びタンパクの軽度の減少、WBC 及び血清尿素の軽度の増加が認められた。96及び192 mg/kg 体重/日投与群で尿 pH が軽度に低下し、192 mg/kg 体重/日投与群で尿中に赤血球、血色素及び胆汁塩が検出された。24 mg/kg 体重/日投与群と48 mg/kg 体重/日以上投与群で便潜血が認められた。

剖検から、6～192 mg/kg 体重/日投与群で幽門洞に潰瘍が、12及び24 mg/kg 体重/日投与群で胃に点状の出血又は灰色の病巣が認められた。6～192 mg/kg 体重/日投与群で腎臓に斑点状のうっ血及び出血が見られた。組織学的検査から、6～192 mg/kg 体重/日投与群と12 mg/kg 体重/日の雄1例に胃腸の潰瘍が認められた。全ての投与群で、線維症及び慢性炎症性細胞浸潤を伴う粘膜の厚みの減少を示す動物が認められた。6～192 mg/kg 体重/日投与群で、十二指腸潰瘍、十二指腸腺 (Brunner 腺) の拡張及び腎乳頭の局所的壊死を示す動物が観察された。

全ての投与群で、線維症及び慢性炎症性細胞浸潤を伴う粘膜の厚みの減少が認められたことから、NOAEL は設定できず、LOAEL は6 mg/kg 体重/日と考えられた。

4. 遺伝毒性試験 (参照2、3)

表1及び2のとおり、*in vitro* のAmes試験、染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、*in vivo* の小核試験のいずれも陰性であり、ケトプロフェン及び代謝物Aは、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた。

表1 *in vitro* 試験

試験/対象物質	試験対象	用量	結果
Ames 試験/ケトプロフェン及び代謝物 A	細菌	—	陰性
染色体異常試験/ケトプロフェン	チャイニーズハムスター卵巣細胞	—	陰性
遺伝子突然変異試験/ケトプロフェン	チャイニーズハムスター卵巣細胞 HGPRT 遺伝子座	—	陰性

表2 *in vivo* 試験

試験/対象物質	試験対象	用量	結果
小核試験/ケトプロフェン及び代謝物 A	マウス骨髓細胞	—	陰性

5. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) EMEA の評価書 (各種動物) (参照 2、3)

EMEA の評価書では、マウスを用いたケトプロフェンの 105 週間投与 (4、8、16、32 mg/kg 体重/日) 及びラットを用いたケトプロフェンの 91 週間投与 (3、4.5、7 mg/kg 体重/日、続く 13 週間の観察期間) による発がん試験では、いずれの動物にも自然発生的な腫瘍の発生と分布に投与による影響は認められなかったとしている。

(2) 105 週間発がん性試験 (マウス) (参照 4)

マウスを用いたケトプロフェンの 105 週間飲水投与 (0、4、8、16、32 mg/kg 体重/日) による発がん性試験が実施された。

32 mg/kg 体重/日投与群で、死亡率が試験の後半に高くなった。腫瘍の発生率は、対照群と同じであった。32 mg/kg 体重/日投与群の雄で、腸アミロイド症の増加が認められたが、雌では見られなかった。体重増加に投与による差はなく、胃腸管の潰瘍を含む全ての病理組織学的検査所見は、対照群と投与群で同様な頻度でみられた。

(3) 78 週間慢性毒性試験 (ラット) (参照 4)

ラットを用いたケトプロフェンの 78 週間混餌投与 (0、4.5、7.5、12.5 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実施された。

12.5 mg/kg 体重/日投与群で、死亡率が増加した。7.5 mg/kg 体重/日以上投与群で身繕い行動が低下し、12.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められた。7.5 mg/kg 体重/日以上投与群で、網状赤血球の軽度の増加とともに赤血球パラメータの明らかな減少が認められた。12.5 mg/kg 体重/日投与群でわずかに高い WBC が見られた。12.5 mg/kg 体重/日投与群で、血清総タンパク質の減少が認められ、7.5 mg/kg 体重/日以上投与群で、便潜血が検出された。全ての投与群で腎臓重量が増加し、7.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で脾臓重量が増加した。

剖検では、7.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で小腸癒着及び漿膜小結節が、12.5 mg/kg

体重/日投与群の雌で回腸壁の肥厚が認められた。7.5 mg/kg 体重/日投与群の雌と 12.5 mg/kg 体重/日投与群で、隣接する腸間膜の慢性的炎症を伴う回腸の潰瘍が認められた。全ての投与量で、腸間膜リンパ節の腫大、うっ血、浮腫及び嚢胞性変性が認められた。全投与量で認められた腎皮質の癒痕化及び菲薄化は、尿細管の膨脹、間質性線維症、炎症性の細胞浸潤、皮質髓質の尿細管消失及び乳頭尿細管の変性を含む腎臓の組織学的変化を伴っていた。腫瘍のタイプと発生率は対照群と同様であった。

全ての投与群で腎重量が増加したこと、腸間膜リンパ節及び腎臓に組織学的変化が認められたことから、NOAELは設定できず、LOAELは4.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 91週間発がん性試験 (ラット) (参照4)

ラットを用いたケトプロフェンの91週間混餌投与(0、3、4.5、7 mg/kg 体重/日)による発がん性試験が実施された。投与期間終了後、13週間の観察期間が設けられた。

投与群の死亡率は、対照群に比べ投与期間中及び投与後ともに増加した。7 mg/kg 体重/日投与群の雄及び全投与群の雌で飼育ゲージの糞板に赤い染みが頻繁に見られた。78週から終了まで、4.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重減少が、4.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められた。

剖検では、7 mg/kg 体重/日投与群の雌で小腸の腫瘤、結節、腫大及び癒着が高頻度に認められた。全ての投与群で腎臓の乳頭歪曲、皮質癒痕化、腫大、出血又はうっ血、嚢胞性/浮腫性の腸間膜リンパ節が高頻度に見られた。組織学的検査から、全ての投与群で小腸に、肉芽組織の形成を伴う局所的潰瘍及び壊死が認められ、ある動物では、潰瘍や壊死を覆うような液体で満たされた薄壁の嚢胞が認められた動物もあった。全ての投与群で、腎乳頭壊死の頻度の増大及び糸球体腎炎の重症化が認められた。全ての投与群の雌及び7 mg/kg 体重/日投与群の雄で腸間膜リンパ節及び腎リンパ節の嚢胞性腫大が増加した。対照群及び投与群における腫瘍発生は同様であった。

(5) 52週間慢性毒性試験 (ヒヒ) (参照4)

ヒヒを用いたケトプロフェンの52週間強制経口投与(0、4.5、9、27 mg/kg 体重/日)による慢性毒性試験が実施された。

死亡例及び投与による臨床徴候は認められなかった。27 mg/kg 体重/日投与群の雄及び9 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められた。26週の間と殺時に9 mg/kg 体重/日以上投与群で幽門洞に浅いび爛が、全ての投与群で十二指腸近縁に粘膜のうっ血が数例で認められた。27 mg/kg 体重/日投与群において、病理学的検査で幽門部粘膜に小さな壊死領域、わずかな炎症、又は小さなうっ血巣が認められた。52週の最終と殺において、全群の胃腸において表層上皮の欠損を伴う小さな陥没及びうっ血が認められ、投与群でその発生率が増加した。死亡率、臨床症状、眼検査、摂餌量、飲水量、便潜血、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び臓器重量に関して投与に影響は認められなかった。

全ての投与群で十二指腸近縁の粘膜のうっ血及び胃腸において表層上皮の損失を伴う小さな陥没及びうっ血が認められたことからNOAELは設定できず、LOAELは4.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

6. 生殖発生毒性試験

(1) EMEA の評価書 (各種動物) (参照 2、3)

EMEA の評価書では、生殖発生毒性試験について次のように評価している。ラットを用いた繁殖試験で、ケトプロフェンの雌雄の繁殖能に対する影響から NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。ラット及びマウスの経口投与で胚・胎児毒性や催奇形性は認められなかった。しかしながら、ラットでは 9 mg/kg 体重/日投与群で母体毒性が認められた。ウサギでは、経口投与の母体毒性は 3 mg/kg 体重/日以上で認められた。胎児毒性の NOAEL は、2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット) (参照 4)

雌ラットを用いたケトプロフェンの強制経口投与 (0、3、6、9 mg/kg 体重/日) による試験が実施された。

被験物質は、交配前 2 週間、無処置の雄との交配期間 (1~6 日) 及び妊娠初期の 2 週間連続投与された。6 及び 9 mg/kg 体重/日投与群は、3 時間間隔で分割して投与した。

9 mg/kg 体重/日投与群では、6 例が死亡し、2 例でケトプロフェン投与による胃腸管の症状 (胃腸管の出血及び穿孔性潰瘍) が認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群で、平均着床数及び生存胎児数が減少したが、その他の繁殖指標に変化はなかった。対照群及び投与群の交配前の投与期間における体重増加は同程度であった。

6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で着床数と生存胎児数が減少したことから、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

雄ラットを用いたケトプロフェンの強制経口投与 (0、3、6、9 mg/kg 体重/日) による試験が実施された。雄に 67 日間投与後、無処置の雌と 6 日間交配した。6 及び 9 mg/kg 体重/日投与群は、3 時間間隔で分割して投与した。

6 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 9 mg/kg 体重/日投与群の 6 例が死亡し、9 mg/kg 体重/日投与群の 4 例でケトプロフェンによる胃腸管の症状 (胃腸管の出血および穿孔性潰瘍) が認められた。9 mg/kg 体重/日投与群で、投与 6 週まで、体重増加抑制が認められたが、その後回復した。雄の繁殖能力に投与による影響は認められなかった。

6 mg/kg 体重/日での死亡から NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) (参照 4)

ラットを用いた妊娠 15 日から分娩後 21 日までのケトプロフェンの強制経口投与 (0、3、6、9 mg/kg 体重/日) による周産期及び授乳期投与試験が実施された。

9 mg/kg 体重/日投与群で死亡率が増加し、早期死亡例ではケトプロフェンによる胃腸管障害が認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群において、妊娠 20 日に体重増加抑制が認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群で分娩遅延及び不完全分娩が認められ、全産児の死亡が対照群 1 例と 6 mg/kg 体重/日投与群 3 例に認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群で新生児の死亡率が増加し、9 mg/kg 体重/日投与群で分娩後 21 日の体重が減少した。新生児に奇形は見られなかった。

6 mg/kg 体重/日投与群での体重増加抑制及び分娩遅延/不完全分娩から、母動物の

NOAELは3 mg/kg 体重/日と考えられた。6 mg/kg 体重/日投与群での産児数減少及び新生児の死亡率増加から、胎児及び生後の児に対する毒性のNOAELは3 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 催奇形性試験 (マウス) (参照 4)

マウスを用いた妊娠5～15日のケトプロフェン強制経口投与(0、3、6、12 mg/kg 体重/日、6及び12 mg/kg 体重/日は分割して投与)による催奇形性試験が実施された。

母動物に死亡はなく、投与されたマウスは全て妊娠21日までに出産した。対照群と投与群の間では、体重増加、胎児毒性(1腹あたりの吸収胚数及び産児数)、子宮内発育(出生時児体重)及び生後の成長(出生から30日までの死亡数と児体重)に差はなかった。30日齢において奇形は認められなかった。

母体毒性と胎児毒性のNOAELは、本試験の最高用量である12 mg/kg 体重/日と考えられた。

(5) 催奇形性試験 (ラット) (参照 4)

ラットを用いたケトプロフェンの妊娠5～15日間強制経口投与(0、3、6、9 mg/kg 体重/日)による催奇形性試験が実施された。6及び9 mg/kg 体重/日投与群は分割して投与した。

9 mg/kg 体重/日投与群の雌7匹が小腸潰瘍及び腹膜炎で死亡した。母動物に体重増加抑制は認められず、胎児毒性(1腹あたりの吸収胚数と生存胎児数)、子宮内発育(生存胎児体重)に差はなかった。

母動物のNOAELは、9 mg/kg 体重/日投与群で死亡がみられたことから6 mg/kg 体重/日と考えられ、胎児毒性のNOAELは本試験の最高用量である9 mg/kg 体重/日と考えられた。

(6) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 4)

ウサギを用いたケトプロフェンの妊娠6～16日間強制経口投与(0、3、6、12 mg/kg 体重/日)による催奇形性試験が実施された。6及び12 mg/kg 体重/日投与群は分割して投与した。

12 mg/kg 体重/日投与群の2例が、潰瘍及び腹膜炎により死亡した。12 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重減少が認められたが、その後回復した。6 mg/kg 体重/日以上投与群で吸収胚数が増加した。生存胎児の体重は、対照群及び投与群で同程度であり、投与に起因する内臓及び骨格異常は認められなかった。

母動物のNOAELは12 mg/kg 体重/日投与群での死亡及び体重減少から6 mg/kg 体重/日、胎児毒性のNOAELは6 mg/kg 体重/日以上投与群での吸収胚数の増加から3 mg/kg 体重/日と考えられた。

ウサギを用いたケトプロフェンの妊娠6～16日間カプセル投与(0、2、4 mg/kg 体重/日)による催奇形性試験が実施された。

4 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、死亡及び吸収胎児

数が増加したことから、生存胎児数及び1腹あたりの平均生存胎児数が減少した。

母動物のNOAELは、4 mg/kg 体重/日投与群での体重増加抑制及び摂餌量の減少から 2 mg/kg 体重/日と考えられた。胎児毒性のNOAELは、4 mg/kg 体重/日投与群での死亡及び吸収胎児数の増加から 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

ウサギを用いたケトプロフェンの妊娠6～16日間強制経口投与(0、3、6、12 mg/kg 体重/日)による催奇形性試験が実施された。3 mg/kg 体重/日投与群の1例及び6 mg/kg 体重/日投与群の3例が死亡又は瀕死のためと殺した。

6 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与期間中、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。剖検により、3、6及び12 mg/kg 体重/日投与群で、それぞれ、2、3及び3例に円形の胃のび爛(特に胃底部)が見られ、6 mg/kg 体重/日投与群の2例では小腸の潰瘍が認められた。12 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数が有意に増加し、平均生存胎児数が有意に減少した。

全ての投与群で胃のび爛が認められたことから母動物のNOAELは設定できなかった。12 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚数が増加し、平均生存胎児数が減少したことから、胎児毒性のNOAELは6 mg/kg 体重/日と考えられた。

以上のことから、本調査会としては、母動物のNOAELは、3 mg/kg 体重/日投与群で胃のび爛が認められたことから2 mg/kg 体重/日、胎児毒性のNOAELは4 mg/kg 体重/日投与群での死亡及び吸収胎児数の増加から3 mg/kg 体重/日と考えられた。

7. その他

(1) 耐容試験(参照2)

牛及び馬にケトプロフェンを静脈内及び筋肉内投与した。推奨用量の5倍まで、治療に使われる2～3倍までの長期間投与において耐容性は良好であった。

(2) 薬理学的作用(参照2、3、4)

代謝物Aの薬理学的作用は未変化体の1/10～1/100であった。

ケトプロフェンは、種々の動物を用いた*in vitro*及び*in vivo*実験から抗炎症、鎮痛、解熱作用、抗ブラジキニン活性とプロスタグランジン合成阻害活性が示されてきた。ウサギの単回経口投与による血小板凝集阻害から、NOAEL 0.1 mg/kg 体重が設定され、これが薬理学的作用の鋭敏な指標と考えられた。

(3) ヒトにおける知見(参照2、3、4)

ヒトでは、100 mg/ヒトの用量で眠気及び目まいが8.7%の患者に観察された(プラセボでは5.7%)。ケトプロフェン6.25 mg/ヒトの単回経口投与は軽度の鎮痛効果を示した。

ヒトにおけるケトプロフェンの血漿半減期は短く(1.5～3時間)、6.25 mg/ヒトの経口投与後の薬理学的に効果のある期間は限られているため(4時間)、軽度の薬理学的効果を

誘導する投与量の半量に相当する薬理的 NOAEL 3 mg/ヒト/日がヒトのデータから外挿することができる。

ヒトの臨床安全性試験では、上部腸管の不快感を除き、投与量の増加に関連する有害作用は認められず、また患者の年齢と有害反応には関連はなかった。有害作用はケトプロフェンの投与期間と関係しなかったため、反復投与によるケトプロフェンの蓄積もないと考えられた。

(4) 微生物学的特性

微生物学的特性に関する知見は得られなかった。

III. 食品健康影響評価

1. EMEA 及びオーストラリアの評価について

(1) EMEA での評価 (参照 2、3)

EMEA では毒性学的 ADI として、ウサギでの催奇形性試験の結果に基づく NOAEL 2 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、0.020 mg/kg 体重/日 (1.2 mg/ヒト/日) と設定している。

また、ケトプロフェンのヒトにおける血漿半減期は短く (1.5~3 時間)、経口投与後 (6.25 mg/成人) の薬理的に効果のある期間は限られているため (4 時間)、軽度の薬理的効果を誘導する投与量の半量に相当する 3 mg/ヒト/日を薬理的 NOAEL としてヒトのデータから外挿することができるとしている。したがって、安全係数 10 を適用し、薬理的 ADI を 0.005 mg/kg 体重/日 (0.3 mg/ヒト/日) と設定している。

(2) オーストラリアでの評価 (参照 4)

一方、オーストラリア政府提出資料では、次のように評価している。毒性試験で見られたケトプロフェンの毒性症状は薬理活性の結果である。ウサギの催奇形性試験における 2 mg/kg 体重/日が、毒性試験における NOAEL の最小値であるが、ケトプロフェンの関与する毒性はイヌの亜急性試験やラットの急性試験の最低用量で認められた。催奇形性試験における投与期間及び毒性影響の調査範囲は一般的な毒性試験で認められる毒性影響の範囲を決定するには不十分である。したがって、ケトプロフェンの毒性影響に関して総合的な NOAEL を得ることはできないと考えられる。

さらに、薬理学的作用は明らかな毒性影響を引き起こす投与量よりも低い投与量で生じると考えられるため、ケトプロフェンについての NOAEL を決定するためにはより適切と考えられる。ウサギにおける血小板凝集阻害から、ケトプロフェンの薬理的 NOAEL は、0.1 mg/kg 体重と考えられた。このエンドポイントは、プロスタグランジン合成阻害に関するものであり、薬剤の薬理学的作用の尺度となりうることから、安全係数は 100 が適切であると考えられた。したがって、ADI は 0.001 mg/kg 体重/日と設定された。この ADI は、ラット及びイヌの毒性試験における LOAEL に対し安全域が 3,000 あり、ウサギの胎児毒性に関する NOAEL に対しては 2,000 の安全域がある。

2. ADIの設定について

ケトプロフェンについては、遺伝毒性試験では、*in vitro* 及び *in vivo* の試験でいずれも陰性であり、マウス及びラットを用いた発がん性試験においても発がん性が認められていない。したがって、ケトプロフェンは、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADIを設定することが可能である。

毒性学的試験において得られた最も低い LOAEL は、イヌを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であった。この知見から毒性学的 ADI を設定するに当たって、種差 10、個体差 10、NOAEL ではなく LOAEL を用いることによる追加の 10 の安全係数 1,000 を適用し、毒性学的 ADI は 0.003 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

一方、ケトプロフェンの薬理学的活性から導き出された NOAEL は、ウサギにおける血小板凝集阻害における 0.1 mg/kg 体重と考えられた。この知見から薬理学的 ADI を設定するに当たって、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を適用し、薬理学的 ADI は、0.001 mg/kg 体重/日と考えられた。

薬理学的 ADI (0.001 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.003 mg/kg 体重/日) に比べ低い値であることから、ADI を設定するに当たっては、0.001 mg/kg 体重/日とすることが適当と判断された。

3. 食品健康影響評価について

以上より、ケトプロフェ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。

ケトプロフェン 0.001 mg/kg 体重/日

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

表3 EMEA、オーストラリア政府提出資料の各種試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	オーストラリア政府資料
マウス	105 週間発がん性試験	0、4、8、16、32	発がん性無し	16 アミロイド症の発生増加及び死亡率増加
	催奇形性試験	経口	催奇形性無し	
	催奇形性試験	0、3、6、12		母動物：12 児動物：12
ラット	1 ヶ月間亜急性毒性試験	混餌	6	
	1 ヶ月間亜急性毒性試験	経口	2	
	4 週間亜急性毒性試験	0、6、12、25、50		6 空腸と回腸のうっ血
	5 週間亜急性毒性試験	0、2、6、18、27、36		2 雄で体重増加抑制
	3 ヶ月間亜急性毒性試験	0、6、12、24		設定できず。 全投与群で胃腸管及び脾臓に組織学的変化
	78 週間慢性毒性試験	0、4.5、7.5、12.5		設定できず。 全投与群で腸間膜リンパ節及び腎臓の組織学的変化、腎重量の増加
	91 週間発がん性試験 (続く13週間の観察期間)	0、3、4.5、7	発がん性無し	設定できず。 全投与群で死亡率の増加、小腸及び腎臓の組織学的変化
	繁殖試験	経口	3	
	妊娠前及び妊娠初期投与試験	0、3、6、9		3 着床数と生存胎児数の減少
	妊娠前及び妊娠初期投与試験	0、3、6、9		3 死亡
	周産期及び授乳期投与試験	0、3、6、9		母動物：3 体重増加抑制及び分娩遅延/不完全分娩 胎児及び生後の児：3 産児数減少及び新生児の死亡率の増加
	催奇形性試験	0、3、6、9		母動物：6 死亡率 児動物：9
	ウサギ	催奇形性試験	経口	母動物：設定できず 胎児：2
催奇形性試験		0、3、6、12		母動物：6 死亡及び体重減少 胎児：3 胚吸収数の増加

	催奇形性試験	0、2、4		母動物：2 体重増加抑制及び摂餌量の減少 胎児：2 死亡及び吸収胎児数の増加
	催奇形性試験	0、3、6、12		母動物：設定できず 全投与群で胃のび爛 胎児：6 平均生存胎児数の減少
	薬理的試験	経口		0.1 血小板凝集阻害
イヌ	1ヶ月間亜急性毒性試験	経口	2	
	5週間亜急性毒性試験	0、2、6、18、36		2 RBC及びWBCの増加、腸の炎症及びうっ血
	3ヶ月間亜急性毒性試験	0、6、12、24 0、3、6		設定できず。 全投与群で胃腸管の潰瘍
ヒヒ	6週間亜急性毒性試験	0、12、24		設定できず。 全投与群で、線維症及び慢性炎症性細胞浸潤を伴う粘膜の厚みの減少
	6ヶ月間亜急性毒性試験	経口	4.5	
	52週間慢性毒性試験	0、4.5、9、27		設定できず。 全投与群で、十二指腸粘膜及び胃腸でのうっ血
ヒト	薬理的試験	6.25 mg/ヒト	3 mg/ヒト/日 軽度の鎮痛効果	
毒性学的 ADI			ADI : 0.02	設定できず
毒性学的 ADI 設定根拠資料			催奇形性試験 (ウサギ) 2 SF=100	
薬理的 ADI			0.005	0.001
薬理的 ADI 設定根拠資料			薬理的試験 (ヒト) 0.05 (3 mg/ヒト/日) SF=10	薬理的試験 (ウサギ) 0.1 SF=100

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	1日摂取許容量
AUC	薬物濃度時間曲線下面積
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
WBC	白血球数

<参照>

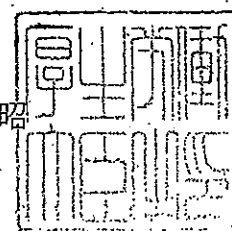
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS;
KETOPROFEN SUMMARY REPORT, 1995
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS;
KETOPROFEN(extension to pigs) SUMMARY REPORT, 1996
- 4 オーストラリア政府提示資料
① National Registration Authority (NRA, Australia) For Agricultural & Veterinary
Chemicals; CHEMICAL RESIDUES SECTION EVALUATION REPORT, 2001
② Ketoprofen
- 5 農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品データベース
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp

厚生労働省発食安0527第7号

平成22年5月27日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

ホスホマイシン

平成22年7月2日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

食品衛生分科会規程第8条第3項に規定する農薬・動物用
医薬品部会における決定事項の報告について

平成22年5月27日付け厚生労働省発食安0527第7号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくホスホマイシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめるとともに、下記のとおり議決し、食品衛生分科会規程第8条第1項の規定により当部会の議決をもって食品衛生分科会の議決としたので、同条第3項の規定に基づき報告する。

記

ホスホマイシンについては、別紙のとおり食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定することが適当である。

(別添)

ホスホマイシン

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく再審査申請及び食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値(いわゆる暫定基準)の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ホスホマイシン[Fosfomicin]

(2) 用途：牛/パスツレラ性肺炎等、すずき目魚類/類結節症の治療

Streptomyces fradiae, *S. viridochromogenes* 及び *S. wedmorensis* の培養による産生又は合成により製造される抗菌性物質で、広い抗菌性スペクトルと殺菌的作用を有し、他の抗菌性物質と交差耐性が認められていない。細菌の細胞壁のペプチドグリカン合成を阻害することにより作用を示す。

ホスホマイシンはエポキシプロピル基にリン酸がC-P結合した構造を持つエポキシプロピルホスホン酸である。この遊離酸は不安定で室温に放置すると速やかに生物活性を失うため、実際は一価または二価の安定な塩として存在する。

日本では、牛のパスツレラ性肺炎、大腸菌性下痢及びサルモネラ症、すずき目魚類(マダイ、ブリ等)の類結節症を適応症に承認されている。

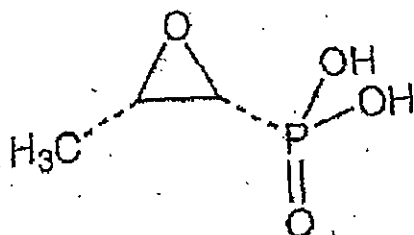
また、国内ではヒト用医薬品としても用いられ、眼科、耳鼻科、皮膚科等の感染症に経口投与剤、注射剤、点耳薬として使用されている。

(3) 化学名：

(2*R*-cis)-(3-methyloxiranyl)phosphonic acid (CAS)

[(2*R*,3*R*)-3-methyloxiran-2-yl]phosphonic acid (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式： $C_3H_4O_4P$

分子量：138.06

(5) 適用方法及び用量

国内でのホスホマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		休薬期間
牛	10~20mg(力価)/kg 体重/日を静脈投与	5日
	30~40mg(力価)/kg 体重/を1日2回経口投与	7日
泌乳牛	10~20mg(力価)/kg 体重/日を静脈投与	48時間
すずき目魚類	40mg(力価)/kg 体重/日を混餌投与	15日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：ホスホマイシン

② 分析法の概要

試料にアセトン・トリス緩衝液混液またはメタノール等を加えた後に遠心分離し、上清を PSA ミニカラムを用いて精製した後 *Proteus sp.* または *Escherichia coli* を試験菌とした微生物学的定量法で定量する。

(2) 残留試験結果 (単位：μg(力価)/g(ml))

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	
牛	100mg(力価)/kg 体重を 1日2回3日間連続経口投与	4日	筋肉	<LOQ	定量限界 0.5
			脂肪	<LOQ	
			肝臓	<LOQ	
			腎臓	<LOQ	
泌乳牛	20 mg(力価)/kg 体重/日を 3日間連続静脈投与	24時間	乳	<LOD	検出限界 0.05
ブリ	80mg(力価)/kg 体重/日を 6日間連続混餌投与	6日	筋肉	<LOD	

*：1mg(力価)はホスホマイシン1mgに対応する。

3. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第1項第1号及び同条第2項の規定に基づき、食品安全委員会委員長あて意見を求めたホスホマイシンに係る食品健康影響評価においては、VICHガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が平成18年度食品安全確保総合調査(動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査)により得られていることから、VICH算出式により算出することができ、以下の微生物学的 ADI を採用することが適当と考えられると評価されている。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.004397 \text{ (mg/mL)}^{*1} \times 220^{*2}}{(1-0.16)^{*3} \times 60^{*4}} = 0.019 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC₉₀の90%信頼限界の下限值

*2: 結腸内容物(g)

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

*4: ヒト体重(kg)

4. 諸外国における状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国においても残留基準は設定されていない。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ホスホマイシンとする。

実験動物を用いた代謝試験の結果により、ホスホマイシンは代謝されず排出されると考えられることから、残留の規制対象はホスホマイシンのみとすることとした。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品において基準値(案)の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量(理論最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	1.9
幼小児(1~6歳)	5.1
妊婦	1.9
高齢者(65歳以上)*	1.8

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙1)

ホスホマイシン

食品名	基準値 (案)	基準値現行	薬事法
	ppm	ppm	ppm
牛の筋肉	0.5	0.5	0.5
牛の脂肪	0.5	0.5	0.5
牛の肝臓	0.5	0.5	0.5
牛の腎臓	0.5	0.5	0.5
牛の食用部分*1、*2	0.5	0.5	0.5
乳	0.05	0.05	0.05
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05	0.05	0.05

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

*2: 食用部分については、腎臓の値を参照した。

(別紙2)

ホスホマイシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者* ⁴ (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.5	9.9* ²	4.6* ²	9.4* ²	9.9* ²
牛の脂肪	0.5				
牛の肝臓	0.5	0.1	0.0	0.1* ³	0.1
牛の腎臓	0.5	0.2	0.1	0.4	0.2
牛の食用部分* ¹	0.5	0.2	0.0	0.1	0.2
乳	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05	1.5	0.7	1.0	1.5
計		19.0	15.3	20.2	19.0
ADI 比 (%)		1.9	5.1	1.9	1.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいし、腎臓の値を参照した。

*2: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*4: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

(参考)

これまでの経緯

平成17年 9月13日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成17年 9月15日	第111回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年11月29日	残留基準告示
平成18年 7月18日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年 7月20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年 7月16日	第96回動物用医薬品専門調査会
平成21年 1月16日	第105回動物用医薬品専門調査会
平成21年11月20日	第33回肥料・飼料等専門調査会
平成22年 3月18日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成22年 4月28日	第303回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成22年 5月27日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 6月 4日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

ホスホマイシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.5
牛の脂肪	0.5
牛の肝臓	0.5
牛の腎臓	0.5
牛の食用部分*	0.5
乳	0.05
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05

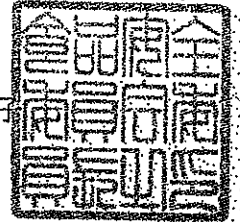
* : 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第351号
平成22年4月28日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913010号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718024号をもって貴省から当委員会に意見を求められたホスホマイシンナトリウム及びホスホマイシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ホスホマイシンの一日摂取許容量を0.019 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

ホスホマイシン

2010年4月

食品安全委員会

目 次

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

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

〈審議の経緯〉

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

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2006年6月30日まで）

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

（2006年12月20日まで）

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

（2009年6月30日まで）

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

（2009年7月1日から）

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

* : 2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

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

(2007年2月11日まで)

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

(2007年9月30日まで)

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

(2008年3月31日まで)

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

(2009年9月30日まで)

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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2009年10月1日から)

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

要 約

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

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

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

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

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

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

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

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

1. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ホスホマイシン

英名：Fosfomycin

3. 化学名

CAS (No.23155-02-4)

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

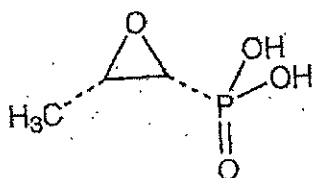
4. 分子式

ホスホマイシン：C₃H₇O₄P

5. 分子量

ホスホマイシン：138.06

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

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

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

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

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

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

II. 安全性に係る試験の概要

1. 薬物動態(吸収・分布・代謝・排泄)試験

(1) 薬物動態試験(ホスホマイシンCa)(ラット) (参照12)

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

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

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

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

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

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

組織	投与後時間			
	1時間	3時間	24時間	7日
血清	0.3360	0.2545	0.0080	0.0002
肝臓	0.1386	0.1212	0.0293	0.0004
腎臓	1.0550	0.9149	0.0529	0.0015
盲腸	0.0714	0.0858	1.4314	0.0005
大腸	0.0975	0.0807	0.0323	0.0004
骨	0.2456	0.2622	0.0866	0.0200
尿	16.2356	11.7685	7.6839	

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

¹ 平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ウサギ：懸濁液投与・n=4、水溶液投与・n=5

イヌ：懸濁液投与・n=8、水溶液投与・n=8

*：実測最高値

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

(3) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca) (イヌ) (参照 14)

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

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

経時的な尿及び糞中の排泄率を表 4 に示した。

表 4 原末及びドライシロップ剤投与後の尿及び糞中排泄率 (イヌ) n=6

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

*：代謝ケージからの回収率

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

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

表 5 原末及びカプセル剤投与後の尿及び糞中排泄率 (イヌ) n=6

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

*: 代謝ケージからの回収率

(4) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca) (牛) (参照 15)

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

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

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

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

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

定量限界: 0.5 µg/mL

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

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

主要組織中ホスホマイシン濃度の経時的な推移を表8に示した。

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

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

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

定量限界：0.5 µg/g 又は mL

※ 2例とも定量限界未満の場合は<0.5とした。

(5) 薬物動態試験 (ホスホマイシンCa) (牛・消化管) (参照16)

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

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

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

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

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

定量限界 : 0.5 $\mu\text{g/g}$

(6) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca) (ブリ①) (参照 17)

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

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

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

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

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

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

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

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

*1：定量限界未満の値を 0.1 µg(力価)/mL として算出

*2：定量限界未満の値が 3 例以上の場合、平均値を算出せず。

*3：定量限界未満の値を 0.2 µg(力価)/g として算出

*4：<0.2 は全例が定量限界未満を示す。

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

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

(7) 薬物動態試験 (ホスホマイシン Ca) (ブリ②) (参照 18)

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

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

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

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

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

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

*1：7尾分を等量ずつプールして測定

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

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

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

2. 残留試験

(1) 残留試験 (ホスホマイシン Ca) (牛) (参照 19)

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

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

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

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

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

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

定量限界：0.5 μg (力価)/g 又は mL

(2) 残留試験 (ホスホマイシン Na) (牛・乳汁) (参照 20)

牛 (ホルスタイン種、5~7 歳齢、3 頭/群) に朝の搾乳後にホスホマイシン Na の 3 日間連続静脈内投与 (20、60 mg(力価)/kg 体重/日) を実施した。被験物質を頸静脈から投与し、経時的 (乳汁：投与前、最終投与 11、24、35、48、59、72、83、96、107、120、131、144、155 及び 168 時間後、血漿：投与前、初回投与 5、10、30 分、1、2、3、5、7、10 及び 24 時間後) にホスホマイシンの乳汁及び血漿中濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界：0.05 μg (力価)/g)。牛における経時的な乳汁中平均ホスホマイシン濃度を表 15 に示した。

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

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

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

—：検出限界未満が 2 時点続いたため、分析を省略

検出限界：0.05 μg (力価)/g

牛における経時的な血漿中平均ホスホマイシン濃度を表 16 に示した。

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

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

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

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

検出限界：0.05 μg (力価)/g

(3) 残留試験 (ホスホマイシン Ca) (ブリ①) (参照 21)

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

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

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

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

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

検出限界：0.05 μg (力価)/g

*：<0.05 は全例が検出限界未満を示す。

最終投与 27、34 及び 41 日後の検体については分析を省略。

(4) 残留試験 (ホスホマイシン Ca) (ブリ②) (参照 22)

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

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

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

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

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

検出限界: 0.05 µg(力価)/g

*: <0.05 は全例が検出限界未満を示す。

最終投与 27、34 日後の検体については分析を省略。

3. 急性毒性試験

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

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

マウス及びラットの各投与経路における LD₅₀ を表 19 に示した。

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

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

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

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

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

マウス及びラットの各投与経路における LD₅₀ を表 20 に示した。

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

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

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

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

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

4. 亜急性毒性試験

(1) 35日間亜急性毒性試験(ラット) (参照23)

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

死亡例は、いずれの投与群においても認められなかった。

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

体重及び摂餌量に投与に起因する影響は認められなかった。

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

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

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

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

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

本試験において、投与群の剖検で見られた軽度の盲腸の膨張は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒

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

表 21 35 日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

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

*: $p < 0.05$

(2) 182 日間亜急性毒性試験(ラット) (参照 25)

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

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

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

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

体重及び摂餌量に、投与に起因する影響は認められなかった。

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

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

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

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

表 22 182 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

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

*: $p < 0.05$

(3) 35日間亜急性毒性試験 (ウサギ) (参照 23)

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

死亡例は、いずれの投与群においても認められなかった。

一般状態、体重及び摂餌量に投与に起因する影響は認められなかった。

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

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

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

(4) 182日間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 23)

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

全群において死亡例は認められなかった。

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

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

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

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

病理組織学的検査では、投与群に尿細管上皮細胞の軽度の腫大が観察された。

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

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

表 23 182日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

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

*: $p < 0.05$

(参考) 35日間亜急性毒性試験(マウス) (参照23)

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

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

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

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

摂餌量には投与に起因する影響は認められなかった。

剖検では、各投与群に回腸及び盲腸の膨満が観察された。

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

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

5. 慢性毒性/発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

6. 生殖発生毒性試験

2世代繁殖試験は実施されていない。

(1) 器官形成期投与試験 (ラット) (参照 26)

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

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

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

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

(2) 器官形成期投与試験 (ウサギ) (参照 26)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(参考4) 器官形成期投与試験 (ウサギ・静脈内投与) (参照28)

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

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

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

7. 遺伝毒性試験 (参照30~34)

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

表 24 *in vitro* 試験

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

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

表 25 *in vivo* 試験

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

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

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

8. 微生物学的影響に関する試験

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

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

表 26 牛由来菌に対するホスホマイシン Na の MIC₅₀

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

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

平成 18 年度食品安全確保総合調査・動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査 (平成 18 年 9 月~平成 19 年 3 月実施) において、ヒト臨床分離株等に対するホスホマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。(表 27)

表 27 ホスホマイシンの MIC₅₀

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

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Peptococcus* sp./*Peptostreptococcus* sp. の 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、MIC_{calc}²⁾ は 4.397 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.004397

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

mg/mL) であった。

9. 一般薬理試験

(1) 中枢神経系に及ぼす影響 (参照 37)

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

① 脳波に対する影響

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

② 抗痙攣作用

a. 抗ペンテトラゾール誘発痙攣作用

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

b. 抗 bemegride 誘発痙攣作用

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

③ 闘争行動抑制作用

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

④ 立ち直り反射抑制作用

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

⑤ 傾斜板順応性抑制作用

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

⑥ 麻酔延長作用

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

⑦ 抗 tremorine 作用

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

(2) 末梢神経系に及ぼす影響 (参照 37)

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

(3) 循環器系・呼吸器系に及ぼす影響 (参照 37、38)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(4) 腎機能に及ぼす影響 (参照 38)

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

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

(5) 平滑筋に及ぼす影響 (参照 38)

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

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

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

(6) 消化管輸送能に対する影響 (参照 37)

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

(7) ガラス玉排泄能に対する影響 (参照 37)

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

(8) 胃液分泌に対する影響 (参照 37)

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

(9) 胃粘膜に対する影響 (参照 37)

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

(10) 抗原性に関する検討 (参照 37)

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

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響について

(1) 亜急性毒性試験

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

(2) 生殖発生毒性試験

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

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

(3) 遺伝毒性/発がん性試験

遺伝毒性試験については、復帰突然変異試験、DNA 損傷試験及び突然変異試験では陰性の結果であった。また、げっ歯類を用いた優性致死試験、小核試験のいずれも陰性の結果であったことから、ホスホマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

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

以上のことから、ホスホマイシンは遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられる。

(4) 毒性学的 ADI について

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

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

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

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

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

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

2. 微生物学的影響について

微生物学的影響については、VICH ガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査 (動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査)

から得られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

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

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

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

*2：結腸内容物 (g)

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

*4：ヒト体重 (kg)

と算出された。

3. ADI の設定について

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

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

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

4. 食品健康影響評価について

以上より、ホスホマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ホスホマイシン 0.019 mg /kg 体重/日

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

〈別紙 1：検査値等の略称〉

略称	名称
ACH	アセチルコリン
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロースナトリウム
Glu	グルコース
Hb	血色素量
Ht	ヘマトクリット値
InP	無機リン
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
Rf 値	Relative to Front Value
sER	滑面小胞体
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
UA	尿酸
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議
WBC	白血球数

〈参照〉

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

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