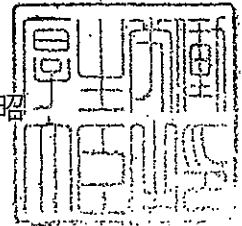


厚生労働省発食安0527第7号

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。

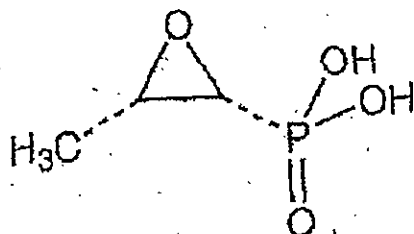
また、国内ではヒト用医薬品としても用いられ、眼科、耳鼻科、皮膚科等の感染症に経口投与剤、注射剤、点耳薬として使用されている。

(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<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>P

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。

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

\*1：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC<sub>50</sub>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 <sup>*1、*2</sup>	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い、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
鱒淵 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)

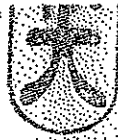


(答申案)

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

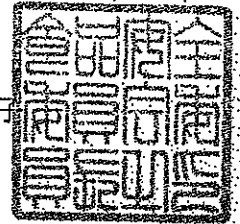
\*：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



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 館田 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 葭子  
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：Fosfomicin

### 3. 化学名

CAS (No.23155-02-4)

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

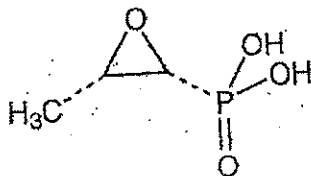
### 4. 分子式

ホスホマイシン：C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>P

### 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<sup>1</sup>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<sup>3</sup>H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 40 mg/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 13 µg/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。

<sup>1</sup> 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、<sup>3</sup>H 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)		$C_{max}$ ( $\mu\text{g}$ (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  $\mu\text{g}/\text{mL}$  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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、250 mg カプセル：29.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、500 mg カプセル：33.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  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<sub>max</sub> (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<sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (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  $\mu\text{g}$ (力価)/mL、筋肉及び肝臓 0.025  $\mu\text{g}$ (力価)/g、腎臓 0.04  $\mu\text{g}$ (力価)/g、定量限界 : 血清 0.1  $\mu\text{g}$ (力価)/mL、筋肉、肝臓及び腎臓 0.2  $\mu\text{g}$ (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  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ) 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) ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$  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  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 、筋肉、肝臓及び腎臓 0.2  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$

\*1：定量限界未満の値を 0.1  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$  として算出

\*2：定量限界未満の値が 3 例以上の場合は、平均値を算出せず。

\*3：定量限界未満の値を 0.2  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  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)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL} \cdot \text{h}$ )		
				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  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$  又は g、定量限界：血清 0.2  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 、筋肉 0.2  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 、肝臓及び腎臓 0.3  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )。

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  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ) を示した後漸減し、投与 72 時間後には 0.76  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$  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<sub>1/2</sub> 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<sub>0-72h</sub> 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 <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg(力価)/mL)	T <sub>1/2</sub> (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)。