

## 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  $\mu$ 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  $\mu$ g 及び Ach 1  $\mu$ 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 BaCl<sub>2</sub> 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  $10^{-7}$ ~ $2 \times 10^{-3}$  g(力価)/mL Ringer 液適用の影響を観察した。ホスホマイシン  $2 \times 10^{-3}$  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  $10^{-7}$ ~ $2 \times 10^{-3}$  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、 $10^{-3}$ ~ $2 \times 10^{-3}$  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 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。) (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 <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	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 <sub>max</sub>	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](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](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](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](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](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](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](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](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