

# 動物用医薬品評価書

## ネオマイシン

2018年3月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	4
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	4
○ 要約 .....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....	6
1. 用途 .....	6
2. 有効成分の一般名 .....	6
3. 化学名 .....	6
4. 分子式 .....	6
5. 分子量 .....	7
6. 構造式 .....	7
7. 使用目的及び使用状況 .....	8
II. 安全性に係る知見の概要 .....	9
1. 薬物動態試験 .....	9
(1) 薬物動態試験 (マウス) .....	9
(2) 薬物動態試験 (ラット) .....	9
(3) 薬物動態試験 (ウサギ) .....	10
(4) 薬物動態試験 (モルモット) .....	12
(5) 薬物動態試験 (牛) .....	13
(6) 薬物動態試験 (豚) .....	15
(7) 薬物動態試験 (羊) .....	15
(8) 薬物動態試験 (鶏) .....	16
(9) 血清タンパク質結合試験 (牛及び羊) .....	16
(10) 薬物動態に関する知見 (ヒト) .....	17
(11) 薬物動態に関する知見のまとめと考察 .....	17
2. 残留試験 .....	18
(1) 残留試験 (牛) .....	18
(2) 残留試験 (乳汁) .....	23
(3) 残留試験 (豚) .....	25
(4) 残留試験 (羊) .....	27
(5) 残留試験 (山羊) .....	27
(6) 残留試験 (鶏) .....	28
(7) 残留試験 (鶏卵) .....	29
(8) 残留試験 (七面鳥) .....	31
(9) 残留試験 (かも) .....	31

(10) 残留試験に関するその他の知見.....	32
3. 遺伝毒性試験.....	32
4. 急性毒性試験.....	33
5. 亜急性毒性試験.....	35
(1) 20~30 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	35
(2) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	35
(3) 30 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	36
(4) 2~6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料> .....	36
(5) 30 日間亜急性毒性試験 (ウサギ) <参考資料> .....	36
(6) 8 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料> .....	37
6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	37
(1) 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) .....	37
(2) 1 年間慢性毒性試験 (ネコ) <参考資料> .....	38
7. 生殖発生毒性試験.....	38
(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット) .....	38
(2) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料>.....	39
8. その他の毒性試験.....	39
(1) 刺激性試験 (モルモット) .....	39
(2) 交差感作性試験 (モルモット) .....	39
(3) 腎毒性に関する試験 (マウス) .....	39
(4) 腎毒性に関する試験 (モルモット) .....	40
(5) 腎毒性に関する試験 (イヌ) .....	40
(6) 聴器毒性に関する試験 (モルモット) .....	41
(7) 聴器毒性に関する試験 (ネコ) .....	42
(8) 聴器毒性に関する試験 ( <i>in vitro</i> 試験、マウス蝸牛外有毛細胞) .....	43
(9) 聴器毒性、腎毒性と腎臓残留に関する試験 (牛) .....	43
9. ヒトにおける知見.....	43
(1) 腎毒性に関する知見.....	43
(2) 聴器毒性に関する知見 .....	44
(3) 聴器毒性とミトコンドリア DNA の変異に関する知見.....	45
(4) 過敏症に関する知見.....	46
(5) 吸収不良症候群に関する知見 .....	48
(6) 微生物学的影響に関する知見 .....	48
(7) 生殖機能に対する影響 .....	49
10. 一般薬理試験 .....	49
11. 微生物学的影響に関する試験 .....	50
(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) .....	50
(2) ヒト臨床分離菌に対する MIC .....	51
(3) 主要な腸内細菌に対する MIC .....	52
(4) 糞便結合試験 .....	53

Ⅲ. 国際機関等における評価 .....	55
1. JECFA における評価.....	55
2. EMEA における評価 .....	55
3. 豪州政府における評価 .....	56
Ⅳ. 食品健康影響評価 .....	57
1. 毒性学的 ADI について.....	57
2. 微生物学的 ADI について .....	57
3. ADI の設定について .....	58
・ 表 34 JECFA、EM(E)A 及び食品安全委員会における無毒性量等の比較 .....	59
・ 別紙：検査値等略称.....	60
・ 参照.....	61



### 〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）  
2012年 8月 21日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0821第15号）、関係資料の接受  
2012年 8月 27日 第444回食品安全委員会（要請事項説明）  
2017年 1月 23日 第118回肥料・飼料等専門調査会  
2018年 1月 23日 第681回食品安全委員会（報告）  
2018年 1月 24日 から2月22日まで 国民からの意見・情報の募集  
2018年 2月 28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  
2018年 3月 6日 第687回食品安全委員会（報告）  
（同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
熊谷 進 (委員長*)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理*)	山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理*)	熊谷 進	吉田 緑
三森 国敏 (委員長代理*)	吉田 緑	山本 茂貴
石井 克枝	石井 克枝	石井 克枝
上安平 浏子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

\* : 2012年7月2日から

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2016年10月1日から)	(2017年10月1日から)
今井 俊夫 (座長)	今井 俊夫 (座長*)
山中 典子 (座長代理)	山中 典子 (座長代理*)
荒川 宜親 菅井 基行	新井 鐘蔵 下位 香代子
今田 千秋 高橋 和彦	荒川 宜親 菅井 基行
植田 富貴子 戸塚 恭一	今田 千秋 高橋 和彦
川本 恵子 中山 裕之	植田 富貴子 中山 裕之
桑形 麻樹子 宮島 敦子	川本 恵子 宮島 敦子
小林 健一 宮本 亨	桑形 麻樹子 山田 雅巳
佐々木 一昭 山田 雅巳	小林 健一 吉田 敏則
下位 香代子 吉田 敏則	佐々木 一昭

\* : 2017年10月25日から

### 〈第118回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明 (公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

## 要 約

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

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (マウス、ラット、ウサギ、モルモット、牛、豚、羊、鶏及びヒト)、残留 (牛、豚、羊、山羊、鶏、七面鳥及びかも)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス及びラット)、亜急性毒性 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性 (ラット及びネコ)、生殖発生毒性 (ラット)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

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

残留試験では、腎臓で最高濃度を示し、最も長く残留した。

遺伝毒性試験において、*in vitro* の復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験並びに *in vivo* の染色体異常試験の結果は陰性であったことから、ネオマイシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能であると考えた。

慢性毒性及び発がん性試験においてみられた主な影響は、聴覚障害であった。発がん性はみられなかった。参考資料であるが亜急性毒性試験等において、腎傷害等がみられた。

生殖発生毒性試験において、繁殖能に影響はみられなかった。参考資料であるがラットを用いた発生毒性試験において、催奇形性はみられなかった。

毒性学的 ADI は、モルモットを用いた 90 日間の聴器毒性試験で得られた NOAEL 6 mg/kg 体重/日に安全係数として 100 を適用し、0.06 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的 ADI は、0.036 mg/kg 体重/日と算出した。

微生物学的 ADI が、毒性学的 ADI よりも小さいことから、ネオマイシンの ADI を 0.036 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

抗生物質

### 2. 有効成分の一般名

和名：ネオマイシン

英名：Neomycin

### 3. 化学名

ネオマイシン

CAS (No. 1404-04-2)

ネオマイシン A (ネアミン)

IUPAC

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

CAS (No. 3947-65-7)

ネオマイシン B

IUPAC

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

CAS (No. 119-04-0)

ネオマイシン C

IUPAC

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

CAS (No. 66-86-4)

### 4. 分子式

ネオマイシン A  $C_{12}H_{26}N_4O_6$

ネオマイシン B  $C_{23}H_{46}N_6O_{13}$

ネオマイシン C  $C_{23}H_{46}N_6O_{13}$  (参照 2)

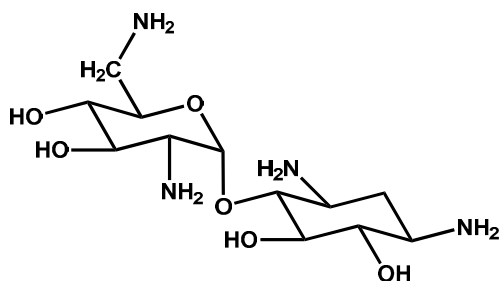
## 5. 分子量

ネオマイシン A	322.36	
ネオマイシン B	614.65	
ネオマイシン C	614.65	(参照 2)

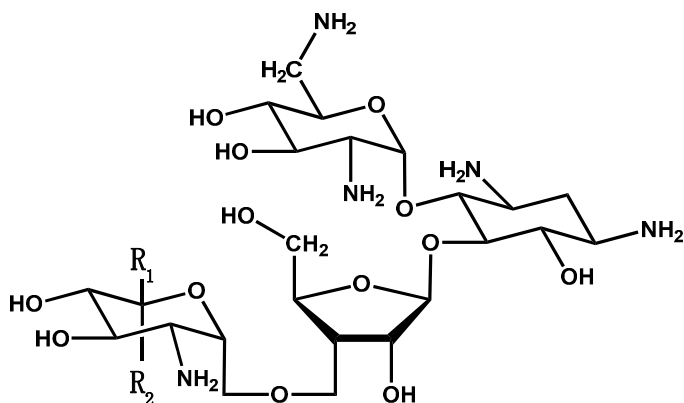
## 6. 構造式

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

ネオマイシン A (ネアミン)



ネオマイシン B 及び C



ネオマイシン B :  $R_1=H$ 、 $R_2=CH_2NH_2$

ネオマイシン C :  $R_1=CH_2NH_2$ 、 $R_2=H$

(参照 2)

(参考)

ネオマイシン B 硫酸塩

- CAS No. : 1405-10-3
- 分子式 :  $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$

・分子量：908.88

(参照 2、4)

## 7. 使用目的及び使用状況

ネオマイシンは、1949年に *Streptomyces fradiae* の培養液中に発見された物質であり、アミノグリコシド系抗生物質である。米国等ではネオマイシンと呼ばれるが、日本薬局方においてはフラジオマイシン (fradiomycin) と記載されている。(参照 4)

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

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

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

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

日本では、ネオマイシン硫酸塩<sup>2</sup>を主成分とした動物用医薬品が牛、豚及び鶏の細菌性下痢症 (飼料添加剤) 並びに牛の乳房炎 (乳房注入剤) を適応症として承認されている。また、ネオマイシン硫酸塩<sup>2</sup>を主成分としたヒト用医薬品が皮膚感染症、眼の炎症性疾患、外傷又は手術の二次感染、耳鼻咽喉科領域の術後処置、痔核・裂肛の症状の緩和等 (軟膏剤等)、また口腔手術創等の二次感染 (散剤) を適応症として承認されている。(参照 11、12)

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>3</sup>が設定されている。(参照 1)

---

<sup>1</sup> 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

<sup>2</sup> 参照 11 及び 12 では、フラジオマイシン硫酸塩として承認されている。

<sup>3</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

## II. 安全性に係る知見の概要

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

検査値等略称を別紙に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験 (マウス)

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

結果を表 1 に示した。全投与群の全組織において、投与 1 時間後の組織中濃度が最高値であった。(参照 13~15)

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

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

n=4 ND : 検出せず

#### (2) 薬物動態試験 (ラット)

##### ① 吸収・分布・排泄

ラット (系統及び性別不明、3 匹/時点) にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤<sup>4</sup>を単回強制経口投与 (ネオマイシンとして 75.5 mg(力価)/kg 体重) し、ネオマイシンの吸収、分布及び排泄が調べられた。

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

ネオマイシンは、投与後速やかに吸収され、血漿中濃度は投与 30 分後に  $C_{max}$  に達した。ネオマイシンは、腎臓に高濃度で分布し、投与 24 時間後においても高濃度であり、組織からの消失半減期は約 23 時間であった。肝臓、筋肉及び肺からの消失

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

は速かった。投与 72 時間後までに投与量の 1%未満が未変化体で尿中に排泄された。(参照 13、14)

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

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

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

a: 定量限界未満の数値であるが、算出方法の詳細は不明。

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

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

n=3

## ② 胆汁及び尿中排泄

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

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

この排泄データと、子牛に  $^{14}\text{C}$  標識ネオマイシンを投与した試験 ([II.1.(5)①]) における放射活性分布のデータから、尿中排泄はネオマイシンの吸収の推定値になることが示された。(参照 16)

## (3) 薬物動態試験 (ウサギ)

### ① 吸収・排泄

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

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

血中濃度は投与 1~3 時間後に最高値を示した。尿中排泄率は、投与量の 0.36~0.78% であった。(参照 13~15)

表4 ウサギにおけるネオマイシン単回強制経口投与後の血中濃度 (µg/mL) <sup>a</sup>

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

a : 平均値 (参照 14 及び 15 のデータから算出) 又は測定値 (n=1 の場合) を示した。

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

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

a : 参照 14 及び 15 に記載している尿中濃度及び尿量を用いて算出した。

## ② 分布

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

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

組織中最高濃度は、投与 3 時間後にみられた。(参照 13~15)



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

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

n=1 — : データなし

a : 上段は小腸又は大腸の上部、下段は小腸又は大腸の下部の数値

b : 上段は小腸又は大腸の上部の内容物、下段は小腸又は大腸の下部の内容物

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

組織	投与後時間 (h)		
	1	3	6
胃内容物	15	0.96	—
小腸内容物	1.0	2.0	0.054
大腸内容物	8.8	6.3	4.1
尿	0.11	0.57	0.24

n=1 — : データなし

a : 数値は参照 15 の臓器内濃度及び臓器全重量のデータから算出した臓器内ネオマイシン量を総投与量で除して算出した。

#### (4) 薬物動態試験 (モルモット)

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

## (5) 薬物動態試験 (牛)

### ① 経口投与

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

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

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

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

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

3 日齢の子牛の腎臓の放射活性の少なくとも 90% はネオマイシンであった。また全ての子牛の糞中放射活性の 70~80% はネオマイシンであった。(参照 9、16、17、18)

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

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

n 数が複数である試料において、数値が「平均 ± 標準偏差」又は「平均 ± 標準誤差」であるかは不明

a: 哺乳瓶で代用乳とともに薬物を投与

b: 哺乳瓶で水とともに薬物を投与

c: ゼラチンカプセルで穀物粒とともに薬物を投与

d: 投薬時には反芻胃が十分に発達していた牛

e: 採材した臓器・組織以外の体組織

表9 牛における<sup>14</sup>C標識ネオマイシンの単回経口投与後の組織中総放射活性濃度 (μg eq/g)

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

n数が複数である試料において、数値が「平均 ± 標準偏差」又は「平均 ± 標準誤差」であるかは不明

a: 哺乳瓶で代用乳とともに薬物を投与

b: 哺乳瓶で水とともに薬物を投与

c: ゼラチンカプセルで穀物粒とともに薬物投与

d: 投薬時には反芻胃が十分に発達していた牛

牛 (乳用種、約 30 か月齢、6 頭) にネオマイシン硫酸塩を 15.5 日間経口投与 (96 mg/kg 体重/回、1 日 2 回) した。吸収率の平均値は 0.45% であり、その範囲は 0.01 ~ 1.27% であった。(参照 16)

牛 (ホルスタイン種、2~6 か月齢、体重 80~180 kg、去勢雄 10 頭) にネオマイシン硫酸塩を 5 日間経口投与 (22 mg/kg 体重/日) し、最終投与 96 時間後まで血清中濃度を測定した。最終投与後 1~96 時間における平均血清中濃度は 0~0.06 μg/mL であった。(参照 17)

## ② 静脈内投与

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

血清中 C<sub>max</sub> は投与 1 時間後に約 19 μg/mL であったが、投与 72 時間後までに 0.03 μg/mL に低下した。(参照 17)

## ③ 筋肉内投与

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

投与 1 時間後に血清中 C<sub>max</sub> に達し、投与 12 時間後の血清からは検出されなかった。

投与後 12 時間の間に、正常又は炎症を起こした乳腺 (投与 24 時間前に乳房の左側乳腺に高張食塩水 150 mL が注入された) から採取した乳汁中に投与量の 0.016%~0.022% が検出された。乳汁中 C<sub>max</sub> は 2 μg/mL 未満であった。(参照 17)

## ④ 乳房内投与

泌乳牛 (品種不明、24 頭) に、ネオマイシン/リンコマイシン混合製剤を 12 時間間隔で 3 回、搾乳後に乳房内投与 (ネオマイシン 100 mg 及びリンコマイシン 330 mg/

分房、4分房) した。投与した泌乳牛のうち8頭について、HPLCによって血漿（投与前、投与開始0.5、1、2、4、8、12、24及び36時間後）及び乳汁（各投与前及び最終投与後2回の搾乳）中ネオマイシン濃度を測定した（検出限界：血漿0.024 µg/mL、乳汁0.0327 µg/mL）。また、投与開始前6回、最終投与後10回の搾乳により乳汁産生量を測定した。

ネオマイシンは、いずれの時点の血漿からも検出されなかった。

乳汁中のネオマイシン濃度の結果を表10に示した。

また、24頭の最終投与120時間後までの乳汁中濃度と乳汁量から、ネオマイシンの乳汁からの回収率は、総投与量の55.7±9%と推定された。（参照5、9）

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

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

n=8 平均値 ND：検出限界(0.0327 µg/mL)未満

## (6) 薬物動態試験 (豚)

### ① 経口投与

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

第 1 群では最終投与 4 時間後に血中  $C_{max}$  (0.2 µg/mL) に達し、第 2 群では最終投与 8 及び 24 時間後に血中  $C_{max}$  (0.1 µg/mL) に達した。（参照 17）

### ② 静脈内投与

豚（品種不明、10 か月齢、雌雄各 3 頭）にネオマイシン硫酸塩を単回静脈内投与 (22 mg/kg 体重) した。投与 1 時間後に血清中  $C_{max}$  (30 µg/mL) に達し、72 時間後までに 0.01 µg/mL に低下した。（参照 17）

### ③ 筋肉内投与

豚（品種不明、体重 20～50 kg、雌 12 頭）にネオマイシン硫酸塩を単回筋肉内投与 (22 mg/kg 体重) した。投与 1 時間後に血清中  $C_{max}$  (40 µg/mL) に達し、72 時間後には 0.02 µg/mL に低下した。（参照 17）

## (7) 薬物動態試験 (羊)

泌乳羊（アワシ種、4 頭/群）にネオマイシンを単回静脈内投与 (20 mg/kg 体重) 又

は単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）し、バイオアッセイによって血清及び乳汁中ネオマイシン濃度を測定した（検出限界 1 µg/mL）。

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

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

## （8）薬物動態試験（鶏）

### ① 経口投与

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

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

投与 30 分及び 2 時間後の血漿中濃度はそれぞれ 2.02 及び 1.36 µg/mL であった。投与 2 時間後の肝臓、腎臓、小腸、心臓及び肺中濃度はそれぞれ 0.66、8.35、32.77、0.49 及び 2.12 µg/g であった。（参照 16）

### ② 筋肉内投与

鶏（ローマン種、性別不明、22 羽）にネオマイシンを 5 日間筋肉内投与（20 mg/kg 体重/回、1 日 2 回）した。血中ネオマイシン濃度は、約 6 µg/mL のプラトー濃度で、1～4 日間維持された。脾臓では投与後 3 日間、肝臓及び肺では投与後 6 日間、腎臓では投与後 10 日間ネオマイシンが検出された。（参照 17）

### ③ 静脈内及び筋肉内投与

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

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

筋肉内投与時のバイオアベイラビリティは約 70% であった。（参照 17）

## （9）血清タンパク質結合試験（牛及び羊）

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

その際の血清中濃度は5~10 µg/mLの範囲であった。平衡透析及び限外濾過法によってネオマイシンの血清タンパク質結合率を測定したところ、牛及び羊の血清においてそれぞれ45~50及び50~55%であった。(参照 17)

#### (10) 薬物動態に関する知見 (ヒト)

女性結核患者(2歳)にネオマイシンを15日間経口投与(1.5g/日)した。男性結核患者(9か月)にネオマイシンを80日間経口投与(200mg/日)した。両患者は粟粒結核及び結核性髄膜炎と診断された。両患者の血清中C<sub>max</sub>は、約5.0 µg/mLであった。脳脊髄液中濃度は、女性患者及び男性患者においてそれぞれ1.25及び2.5 µg/mLであった。(参照 17)

患者(性別及び人数不明)にネオマイシンを3日間経口投与(6g/日)したところ、血清中濃度の範囲は検出限界未満~80 µg/mL以下であった(検出限界不明)。投与量の大部分は未変化体として糞便中に排泄された。投与量の3%が尿から回収された。(参照 17)

健常な医師(腎臓又は肝臓に既往歴なし、10名)及び患者(肝臓病、消化性潰瘍、限局性腸炎又は活動期の潰瘍性大腸炎の患者、人数不明)にネオマイシン硫酸塩を経口又は直腸内投与(2g/ヒト)した。投与後48時間のネオマイシンの尿中排泄率(0.58%)及び血清中濃度は、両投与経路の両群で同様であった。糞便中に排泄されたネオマイシンは両投与経路で同程度であり、投与量の約99%であった。(参照 17)

#### (11) 薬物動態に関する知見のまとめと考察

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

吸収されたネオマイシンは腎臓で最高濃度がみられ、次いで肝臓でみられる。ネオマイシンは、消化管におけるリン酸化、アデニル化及びアセチル化を除いて代謝されず、吸収されたネオマイシンは未変化体で維持される。

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

非経口投与後のアミノグリコシド系抗生物質の代謝は、無視できる程度である。ネオマイシンは、経口投与後には糞に排泄され(>90%)、非経口投与後には糸球体濾過を経て尿に排泄される。(参照 5、16、17)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (牛)

#### ① 経口投与試験

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

ネオマイシンは、肝臓、筋肉及び脂肪からは検出されなかったが、腎臓 2 例 (0.08 及び 0.31 µg/g) で検出された (参照 19)

牛 (品種不明、4 か月齢、雄雌各 3 頭) にネオマイシン硫酸塩を 14 日間経口投与 (ネオマイシンとして 29.3 mg/kg 体重/日) し、最終投与 12 時間後に腎臓を採取して、バイオアッセイによって腎臓中ネオマイシン濃度を測定した。腎臓のネオマイシン濃度は、平均 16.6 µg/g (範囲 10.5~21.0 µg/g) であった。(参照 16)

牛 (品種不明、2~4 日齢、雌雄各 3 頭) にネオマイシン硫酸塩を 14 日間経口投与 (ネオマイシンとして 18.6 mg/kg 体重/日) し、最終投与 12 時間後に腎臓を採取して HPLC 及びバイオアッセイによって腎臓中ネオマイシン濃度を、測定した。HPLC で測定した残留濃度 (ネオマイシン B 及び C の合計) は、303 µg/g であった。バイオアッセイでは、緩衝液を用いた標準溶液の検量線から算出すると、腎臓中濃度は 161 µg/g であった。(参照 20)

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

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

腎臓中ネオマイシン濃度を表 11 に示した。(参照 9、16)

表 11 牛におけるネオマイシン硫酸塩 14 日間飲水投与後の腎臓中濃度 (µg/g)

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

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

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

測定の結果、最終投与 24 日後の腎臓 1 例 (0.25 µg/g) のみ残留がみられたが、その他の試料からは検出されなかった。(参照 13、14)

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

結果を表 12 に示した。ネオマイシンは、最終投与 3 日後以降、いずれの組織からも検出されなかった。(参照 13、14、21)



表 12 牛におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤 14 日間混餌投与後の組織中ネオマイシン濃度 (µg/g)

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

n=3 ND : 検出せず

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

a : 検出限界以上の数値を含む場合、範囲で示した。

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

表 13 に結果を示した。

ネオマイシンは、3.5 mg/kg 体重/日投与群では最終投与 5 及び 10 日後ともに、いずれの組織からも検出されなかった。10.5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 5 及び 10 日後の腎臓の全例で検出された。(参照 13、14、21)

表 13 牛におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤 21 日間混餌投与後の組織中ネオマイシン濃度 (µg/g)

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

n=3 ND : 検出せず

検出限界(最終投与 5 日後) : 肝臓 0.375 µg/g、腎臓、筋肉及び脂肪 0.250 µg/g

検出限界(最終投与 10 日後) : 肝臓及び筋肉 0.375 µg/g、腎臓及び脂肪 0.250 µg/g

a : 平均値で示した(参照 14 及び 21 のデータから算)。括弧内の数値は濃度範囲を示した。

## ② 筋肉内及び経口投与

牛 (品種不明、3 週齢、雌雄各 2 頭/群) にネオマイシン硫酸塩を 5 日間筋肉内投与<sup>5</sup> (ネオマイシンとして 12 mg/kg 体重/日) 又は 5 日間経口投与 (ネオマイシンとして 10 mg/kg 体重/回、2 回/日(20 mg/kg 体重)) し、残留試験が実施された。投与 4 日目の投与前及び最終投与 1 日後に血液、最終投与 4 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、HPLC により血漿及び組織中ネオマイシン濃度を測定した (定量限界 : 血漿 100 ng/mL、組織 100 ng/g)。

結果を表 14 に示した。

投与 3 日目の投与前の血漿からはネオマイシンは検出されなかった。最終投与 1 日後の全ての血漿からネオマイシンが検出された (49~530 ng/mL)。

筋肉内投与では全ての組織から、経口投与では腎臓及び肝臓からネオマイシンが検出された。残留濃度は腎臓で最も高く、次いで肝臓、脂肪、筋肉の順であった。経口投与後の組織中濃度から、経口投与時の吸収率は低いことが示唆された。(参照 22)

<sup>5</sup> 筋肉内投与には、4 種類の薬物を含む注射用製剤 (ネオマイシン(12 g/100 mL)、プロカインベンジルペニシリン(21 g/100 mL)、メチルプレドニゾロン(0.4 g/100 mL)及びプロカイン塩酸塩(3 g/100 mL)を含む) が用いられた。

表 14 牛におけるネオマイシン硫酸塩 5 日間筋肉内又は経口投与後の組織中ネオマイシン濃度 (ng/g) <sup>a</sup>

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

n=4 LOQ : 定量限界(100 ng/g)

a : 平均値 ± 標準偏差で示した(参照 22 のデータから算出)。括弧内は例数。

### ③ 筋肉内投与

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

結果を表 15 に示した。

ネオマイシンは全ての組織で検出された。残留濃度は腎臓で最も高く、次いで肝臓、投与部位、脂肪、筋肉の順であった。最終投与 14 日後以降の筋肉、脂肪及び投与部位筋肉（定量限界未満～822 ng/g）を除き、測定法のバリデーションが実施された濃度の上限を超えていた。（参照 22～24）

表 15 牛におけるネオマイシン製剤 5 日間筋肉内投与後の組織中ネオマイシン濃度 (ng/g) <sup>a</sup>

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

n=4 LOQ : 定量限界(100 ng/g)

a : 平均値を示した (参照 22 のデータから算出)。但し、定量限界未満を含む場合は、範囲で示した。括弧内は例数。

b : 測定法のバリデーションが実施された濃度の上限を超えていた。

<sup>6</sup> 上述の試験と同一の注射用製剤（ネオマイシン(12 g/100 mL)、プロカインベンジルペニシリン(21 g/100 mL)、メチルプレドニゾロン(0.4 g/100 mL)及びプロカイン塩酸塩(3 g/100 mL)を含有) が用いられた。

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

結果を表16に示した。（参照24）

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

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

n 数不明 LOQ：定量限界(100 ng/g) ND：検出せず —：不明

#### ④ 乳房内投与

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

ネオマイシンの残留は、腎臓及び乳房にみられ（表17）、その他の組織では全ての時点で定量限界未満であった。（参照5、9）

表17 ネオマイシン/リンコマイシン混合剤における乳房内投与後の腎臓及び乳房中ネオマイシン濃度 (ng/g) <sup>a</sup>

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

n 数不明 LOQ：定量限界(100 ng/g)

a：平均値を示した。但し、定量限界未満を含む場合は、範囲で示した。

## (2) 残留試験（乳汁）

### ① 経口投与

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

最初の6日間の乳汁からネオマイシンは検出されなかった。（参照16）

## ② 乳房内投与<sup>7</sup>

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

結果を表 18 に示した。（参照 5、6、9）

表 18 ネオマイシン/リンコマイシン混合製剤における乳房内投与後の乳汁中ネオマイシン濃度 (µg/mL) <sup>a</sup>

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

n=24 LOQ：定量限界(0.1 µg/mL)

a：平均値 ± 標準偏差を示した。但し、定量限界未満を含む場合は、範囲で示した。

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

各試験法の測定結果が不検出となった時間及び検出限界を表 19 に示した。

抗菌性試験の 2 試験では、最終投与 48 時間後以降にネオマイシンは検出されなかった。残りの 1 試験では、最終投与 48 時間後に 2/10 例で検出され、最終投与 60 時間後以降には検出されなかった。受容体結合試験及び ELISA では、ネオマイシンは最終投与 84 時間後以降には検出されなかった。（参照 25）

<sup>7</sup> [II.1.(5) ④]と同一の試験

表 19 ネオマイシン/リンコマイシン混合製剤の乳房内投与後における乳汁中ネオマイシン濃度が不検出となった最終投与時間 (h)

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

a : 個体ごとの乳汁を測定した。

b : 10 頭のバルク乳を測定した。

### (3) 残留試験 (豚)

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

ネオマイシンは、筋肉及び脂肪からは検出されなかったが、肝臓 1 例 (0.10 µg/g) 及び腎臓の全例 (0.11、0.20 及び 0.25 µg/g) で検出された。(参照 26)

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

肝臓、筋肉、心臓及び脂肪からネオマイシンは検出されなかったが、腎臓では最終投与 0 日後で平均 1.95 µg/g (n=3)、8 日後で 0.84 µg/g のネオマイシンが検出された。(参照 16)

豚 (品種不明、去勢雄及び未経産雌各 2 頭/時点) にネオマイシン硫酸塩を 14 日間飲水投与 (22 mg/kg 体重/日<sup>8</sup>) し、最終投与 0 時間後 (投与直後) 並びに 1、3、7 及び 14 日後に組織を採取してバイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した (定量限界 0.5 µg/g)。肝臓、筋肉及び脂肪には、いずれの時点においてもネオマイシンの残留はみられなかった。

腎臓中ネオマイシン濃度を表 20 に示した。(参照 9、16)

<sup>8</sup> 参照 16 に記載されている用量は 10 mg/ポンド体重/日であることから、kg 当たりに換算した (1 ポンド=0.4536 kg)。

表 20 豚におけるネオマイシン硫酸塩 14 日間飲水投与後の腎臓中ネオマイシン濃度 (µg/g) <sup>a</sup>

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

n=4 LOQ : 定量限界(0.5 µg/g) ND : 検出せず

a : 平均値を示した。但し、定量限界未満又は ND を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値は例数。

b : 最終投与 0 時間後 (投与直後)

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

ネオマイシンは、腎臓を除く全ての組織でいずれの時点においても検出されなかった。腎臓では、最終投与 7 日後に定量限界未満の痕跡がみられたが、最終投与 9 日後以降は検出されなかった。(参照 13、14、21)

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

腎臓中濃度を表 21 に示した。4、7 日後の腎臓中濃度について再測定した結果、腎臓では、最終投与 7 日後まで検出されたが、14 日後には検出されなかった。

また、腎臓以外の組織では、いずれの時点においても検出されなかった。(参照 13、14、21)

表 21 豚におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤 21 日間混餌投与後の組織中ネオマイシン濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )<sup>a</sup>

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

n=3 LOQ : 定量限界(0.25  $\mu\text{g/g}$ ) ND : 検出せず — : 測定を実施せず

a : 平均値で示した (参照 14 及び 21 のデータから算出)。但し、定量限界未満又は「ND」を含む場合は、範囲で示した。括弧内は例数。

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

ネオマイシンは、いずれの組織からも検出されなかった。(参照 13、14、21)

#### (4) 残留試験 (羊)

羊 (品種不明、去勢雄及び経産雌各 2 頭/時点) にネオマイシン硫酸塩を 14 日間経口投与 (22 mg/kg 体重/日<sup>9</sup>、1 回/日) し、最終投与 1、3、7、14 及び 21 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した。

腎臓中ネオマイシン濃度を表 22 に示した。最終投与 1 日後の腎臓中濃度の範囲は、0.537~1.802  $\mu\text{g/g}$  であり、平均は 0.982  $\mu\text{g/g}$  であった。

肝臓、筋肉及び脂肪には、全動物の全時点において検出されなかった。(参照 9、16)

表 22 羊におけるネオマイシン 14 日間経口投与後の腎臓中ネオマイシン濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

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

n=4 LOQ : 定量限界(0.5  $\mu\text{g/g}$ ) ND : 検出せず

a : 4 例の平均値

b : 括弧内は例数

#### (5) 残留試験 (山羊)

山羊 (品種不明、去勢雄及び雌各 2 頭/時点) にネオマイシン硫酸塩を 14 日間経口投与 (22 mg/kg 体重/日<sup>10</sup>、1 回/日) し、最終投与 12、24、48、72 及び 96 時間後に

<sup>9</sup> 参照 16 に記載されている用量は 10 mg/ポンド体重/日であることから、kg 当たりに換算した (1 ポンド=0.4536 kg)。



肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した。

腎臓中ネオマイシン濃度を表 23 に示した。

肝臓、筋肉及び脂肪には、全動物の全時点において残留はみられなかった。(参照 9、16)

表 23 山羊におけるネオマイシン 14 日間経口投与後の腎臓中ネオマイシン濃度 (µg/g)

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

n=4 LOQ : 定量限界(0.5 µg/g) ND : 検出せず

a : 4 例の平均値

### (6) 残留試験 (鶏)

鶏 (品種及び性別不明、体重 320~545 g、21 羽) にネオマイシン硫酸塩製剤を 7 日間混餌投与 (ネオマイシンとして 200 mg(力価)/kg 飼料(14.79 mg(力価)/羽/日)) し、最終投与 5 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取してバイオアッセイにより組織中ネオマイシン濃度を測定した (検出限界 : 0.05 µg/g)。なお、分析は 3 羽分の試料について実施した。

ネオマイシンは、肝臓、筋肉及び脂肪からは検出されなかったが、腎臓の全例で検出された (0.22、0.29 及び 0.23 µg/g) (参照 27)

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

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

30 mg/kg 体重/日投与群の腎臓では、最終投与 1 日後の濃度は 3,080 ng/g であり、最終投与 13 日後にも検出された。また、最終投与 3 日後の肝臓においても検出された。(参照 9、16)

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

肝臓及び筋肉には、いずれの時点においてもネオマイシンは検出されなかった。(参照 16)

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

肝臓及び筋肉では全時点においてネオマイシンは検出されなかった。腎臓では最終投与3日後まで検出されたが、いずれの時点においても5 µg/g未満であった。(参照9)

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

肝臓、筋肉、脂肪付き皮膚及び心臓には、最終投与1日後の雄の筋肉の1例(0.430 µg/g)を除き、最終投与3日後までの全時点においてネオマイシンは検出されなかった。腎臓からは、最終投与4日後まで検出された(表24)。(参照13、14、21)

表24 鶏におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤21日間混餌投与後の腎臓中ネオマイシン濃度(µg/g)<sup>a</sup>

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

ND: 検出せず

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

### (7) 残留試験(鶏卵)

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

ネオマイシンは、いずれの卵からも検出されなかった。(参照16)

産卵鶏(品種不明、150羽)を3群に分け、ネオマイシンを投与<sup>10</sup>(33.2又は40.25 mg/kg体重/日)した。投与期間は、33.2 mg/kg体重/日投与群では7日間、40.25 mg/kg体重/日投与群では5又は7日間とした。最終投与1、2及び3日後に採卵したが、40.25 mg/kg体重/日投与群の7日間投与群では投与期間中も採卵した。バイオアッセ

<sup>10</sup> 投与経路は不明。

イによって卵中濃度を測定した（検出限界 500 ng/g）。

ネオマイシンは、いずれの卵からも検出されなかった。（参照 9）

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

組織中ネオマイシン濃度を表 25 に示した。最終投与 4 日後までの腎臓にネオマイシンが検出されたが、腎臓以外の組織ではいずれの時点においても検出されなかった。

鶏卵中ネオマイシン濃度については、投与期間中及び最終投与 3 日後までのいずれの期間中の鶏卵からも検出されなかった。（参照 13、14、21）

表 25 産卵鶏におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤投与後の組織中ネオマイシン濃度 (µg/g) <sup>a</sup>

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

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

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

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

産卵鶏（卵用種、2 年齢、15 羽）にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤<sup>11</sup>を7日間飲水投与（ネオマイシンとして7.7 mg(力価)/羽/日）し、最終投与 1、3、7 及び 14 日後に採卵（10 個）して、バイオアッセイによって鶏卵（卵黄及び卵白）中濃度を測定した。

ネオマイシンは、いずれの卵からも検出されなかった（検出限界：卵黄 1.25 µg/g、卵白 0.75 µg/g）。（参照 13、14、21）

産卵鶏（卵用種、396 日齢、体重 1.76 kg、羽数不明）にネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤<sup>12</sup>を14日間飲水投与（ネオマイシンとして15.4 mg(力価)/羽/

<sup>11</sup> 本製剤 1g 中にネオマイシン硫酸塩 38.5 mg(力価)、オキシテトラサイクリン 55 mg(力価)及びビタミン 8 種類を含む。

日) し、バイオアッセイによって最終投与 7 及び 14 日後の鶏卵 (卵黄及び卵白) 中濃度を測定した (検出限界: 卵黄及び卵白 0.1 µg/g)。

ネオマイシンは、いずれの卵からも検出されなかった。(参照 13、14)

### (8) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥 (品種不明、雄雌各 3 羽) にネオマイシン硫酸塩を 14 日間強制経口投与 (ネオマイシンとして 18.6 mg/kg 体重/日) し、最終投与 6 時間後の肝臓中ネオマイシン濃度を測定した (定量限界 0.045 µg/g)。雌の肝臓中濃度は、定量限界未満であった。雄の肝臓中濃度は、0.16、2.3 及び 5.0 µg/g であった。(参照 16)

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

肝臓、胸部筋肉、脚・大腿部筋肉、脂肪付き皮膚及び腹部脂肪の全時点でネオマイシンは検出されなかった。最終投与 12 及び 24 時間後の腎臓中濃度は、それぞれ 727 及び 500 ng/g であった。(参照 9)

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

肝臓、筋肉、脂肪付き皮膚及び心臓では、最終投与 0 日後の雌の脂肪付き皮膚 2 例 (0.50 µg/g 未満) を除き、最終投与 2 日後までの全例でネオマイシンは検出されなかった。腎臓では最終投与 5 日後まで検出された (表 26)。(参照 13、14)

表 26 七面鳥におけるネオマイシン/オキシテトラサイクリン混合製剤 21 日間混餌投与後の腎臓中ネオマイシン濃度 (µg/g) <sup>a</sup>

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

n=3 ND: 検出せず

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

### (9) 残留試験 (かも)

かも (品種及び性別不明、6 羽/時点) にネオマイシン硫酸塩を 21 日間飲水投与 (10 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、2、3、4、5、7 及び 14 日後に肝臓、腎臓、筋肉及

び脂肪付き皮膚を採取して、バイオアッセイによって組織中ネオマイシン濃度を測定した（検出限界 500 ng/g）。

肝臓、筋肉及び脂肪付き皮膚の全時点においてネオマイシンは検出されなかった。最終投与 14 日後の腎臓中濃度は、890 ng/g であった。（参照 9）

#### （10）残留試験に関するその他の知見

##### ① 残留マーカー

JECFA は、ネオマイシンの組織残留試験の結果から、未変化体のネオマイシンを残留マーカーに設定した。腎臓に最高濃度がみられ、また最も長く残留していた。このことは、供試した全ての動物種に共通していた。全てのほ乳類において、腎臓が標的組織であると考えられた。家禽では腎臓は食用に適さないと考えられることから、腎臓以外で唯一ネオマイシンの残留が検出された肝臓が標的組織であると考えられた。（参照 16）

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

EMEA は、ネオマイシン B を残留マーカーとし、総残留に対するマーカーの比率として、1 を維持した。（参照 9、24）

##### ② 腎臓残留性

ネオマイシンの残留は、腎臓及び程度は低い肝臓及び注射部位への残留によって特徴付けられた。ネオマイシンのバイオアベイラビリティは、残留量に影響し、次いで残留消失時間に影響する。子牛ではネオマイシンの経口投与におけるバイオアベイラビリティは、子牛の年齢の経過に伴って変動（11%から 1%に低下）した。このことは若齢子牛におけるネオマイシン残留の懸念を克服するものと考えられた。（参照 5）

### 3. 遺伝毒性試験

ネオマイシンの遺伝毒性試験結果を表 27 に示した。

表 27 ネオマイシンの遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、TA1535 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	ネオマイシン硫酸塩 0.93～75 µg/プレート (± S9)	陰性	9、28
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 ( <i>Hprt</i> 遺伝子座)	ネオマイシン硫酸塩 0～5,000 µg/mL (± S9)	陰性	9、28
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	CD-1 マウス骨髄細胞	ネオマイシン硫酸塩 雄：50～250 mg/kg 体重/日 雌：40～200 mg/kg 体重/日 反復腹腔内投与	陰性	9、28

*in vitro* 及び *in vivo* の染色体異常試験において陽性の結果が得られた報告 (参照 17、29) があるが、これらの試験の実施時期は 1980 年代までに実施されたもので、GLP に適合した試験ではなかった。また、陽性対照がない等試験条件等に不備があった。一方、これらの試験以降に実施されて GLP に適合した *in vitro* の復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験並びに *in vivo* の染色体異常試験において、いずれも結果は全て陰性であった。

以上のことから、食品安全委員会は、ネオマイシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

#### 4. 急性毒性試験

マウス及びラットにおけるネオマイシンの急性毒性試験の結果を表 28 に示した。

表 28 マウス及びラットにおけるネオマイシンの急性毒性試験結果

投与経路	動物	系統	性別	投与物質及び純度	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	参照
経口	マウス	不明	不明	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	約 2,250~ 2,500	17
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩(バルク) (900 µg/mg)	2,250~2,298	17
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩(樹脂処 理粉末バルク) (900~1,000 µg/mg)	>2,500	17
		不明	不明	ネオマイシン	≥2,854.5 <sup>a</sup>	14
		A2G <sup>b</sup>	雄	ネオマイシン硫酸塩	14,500	14
		GFF <sup>b</sup>	雌	ネオマイシン硫酸塩	14,000	14
	ラット	不明	不明	ネオマイシン	≥2,854.5 <sup>a</sup>	14
		不明	不明	ネオマイシン	1~3 日齢 : 2,557 ± 112 成熟 : 約 2,750	14
静脈内	マウス	不明	不明	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	40~158	17
		不明	雄	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	64.6~107	17
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	>50	17
		不明	不明	ネオマイシン A 塩酸塩 (純度不明)	97.6	17
		不明	雌雄	ネオマイシン(溶媒 : ヘキサ クロシクロヘキサン) (純度不明)	74~115	17
		不明	不明	ネオマイシン硫酸塩(バルク) (900 µg/mg)	110	17
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩(樹脂処 理粉末バルク) (910 µg/mg)	100	17
		不明	不明	ネオマイシン	14.7 <sup>a</sup>	14
		A2G <sup>b</sup>	雄	ネオマイシン硫酸塩	32	14
		GFF <sup>b</sup>	雌	ネオマイシン硫酸塩	33	14
dd	不明	ネオマイシン	33.3	14		
腹腔内	マウス	不明	不明	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	274	17
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩 (690 µg/mg)	310~457	17
		不明	雌雄	ネオマイシン B 硫酸塩 (純度不明)	277~389	17
		不明	雌雄	ネオマイシン B 硫酸塩 (1,000 µg/mg)	533	17
		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩(US 薬 局方品、経口用調剤) (690 µg/mg)	356	17

		不明	雌雄	ネオマイシン硫酸塩(バルク) (658 µg/mg)	248	17
		不明	不明	ネオマイシン	11.6 <sup>a</sup>	14
		A2G <sup>b</sup>	雄	ネオマイシン硫酸塩	213	14
		GFF <sup>b</sup>	雌	ネオマイシン硫酸塩	180	14
		dd	不明	ネオマイシン	165	14
皮下	マウス	不明	不明	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	550	17
		不明	不明	ネオマイシン硫酸塩 (純度不明)	400	17
		不明	不明	ネオマイシン A 塩酸塩 (純度不明)	470	17
		不明	不明	ネオマイシン	119 <sup>a</sup>	14
		A2G <sup>b</sup>	雄	ネオマイシン硫酸塩	240	14
		GFF <sup>b</sup>	雌	ネオマイシン硫酸塩	310	14
		dd	不明	ネオマイシン	260	14
	ラット	不明	不明	ネオマイシン	304 <sup>a</sup>	14
		SD	不明	ネオマイシン	1~3 日齢：約 360 ± 7 成熟：668 ± 42	14

a : 1U=3.3 µg(力価)として換算した LD<sub>50</sub>

b : 近親交配で生まれた品種。

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 20~30 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>12</sup>>

マウス (系統及び性別不明、20 匹/群) にネオマイシン硫酸塩を 20~30 日間強制経口投与 (2.5、5 又は 10 mg(力価)/匹/日) し、亜急性毒性試験が実施された。20 日間投与における動物への被験物質の投与回数は 14 回、30 日間投与では 23 回であった。各投与群の動物から、投与開始 20、36 又は 80 日目に肝臓及び腎臓を採取して、病理組織学的検査が実施された。

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

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

病理組織学的所見では、投与群の肝臓で肝細胞の変性、グリソン鞘の血管系うっ血、クッパー細胞の腫大等がみられた。腎臓では、尿細管の軽度の顆粒変性及び血管系のうっ血がみられた。肝臓及び腎臓でみられた所見に、用量依存性はみられなかった。(参照 14、30)

### (2) 20 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>13</sup>>

マウス (系統及び性別不明、10 匹/群) にネオマイシンを皮下投与 (200、225 又は

<sup>12</sup> 投与期間が明確でないこと及び病理組織学的検査のみであることから、参考資料とした。

<sup>13</sup> 非経口投与試験であることから、参考資料とした。



250 mg/kg 体重/日) し、20 日間亜急性毒性試験が実施された。

死亡例は、200、225 及び 250 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1、7 及び 8 例であった。250 mg/kg 体重/日投与群の生存例では、著しい体重増加抑制がみられた。(参照 14)

### (3) 30 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>14</sup>>

マウス (系統、性別及び匹数不明) にネオマイシンを皮下投与 (4,500、9,000 又は 18,000 U/kg 体重/日(14.85、29.7 又は 59.4 mg(力価)/kg 体重/日<sup>15</sup>) し、30 日間亜急性毒性試験が実施された。

14.85 mg(力価)/kg 体重/日投与群では全例が生存したが、59.4 mg(力価)/kg 体重/日投与群では死亡例が 10%であった。(参照 14)

### (4) 2~6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>16</sup>>

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

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

800 mg/kg 体重/日投与群では、尿細管中に無晶形物質がみられ、尿細管上皮変性及び糸球体核増多がみられた。

200 mg/kg 体重/日投与群では、腎臓に線維化及び糸球体核増加がみられ、肝細胞に傷害がみられた。

100 mg/kg 体重/日投与群では、軽微な尿細管変性及び糸球体傷害がみられた。

20 mg/kg 体重/日以下の投与群では、重篤な異常所見はなく、5 mg/kg 体重/日以下投与群では、変化がみられなかった。(参照 14)

### (5) 30 日間亜急性毒性試験 (ウサギ) <参考資料<sup>17</sup>>

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

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

病理組織学的所見では、肝臓で肝細胞の変性、中心静脈及び類洞のうっ血、グリソ

<sup>14</sup> 非経口投与試験であることから、参考資料とした。

<sup>15</sup> 1 U = 3.3 µg(力価)で換算した。

<sup>16</sup> 病理組織学的所見のみを評価した試験で供試動物数及び検査項目が不十分であり、全体的な毒性プロファイルの評価が困難であることから、参考資料とした。

<sup>17</sup> 一用量の試験であることから、参考資料とした。

ン鞘の血管系の充うっ血、クッパー細胞の腫大等がみられた。腎臓では、尿細管の軽度の顆粒変性、間質の血管系の充うっ血がみられた。(参照 14、30)

#### (6) 8日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料<sup>18)</sup>>

イヌ(品種、性別及び匹数不明)にネオマイシンを8日間筋肉内投与(2,000 U/kg 体重/回(6.6 mg(力価)/kg 体重/回<sup>19)</sup>、6時間ごと)し、亜急性毒性試験が実施された。死亡例及び中毒症状はみられなかった。

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

### 6. 慢性毒性及び発がん性試験

#### (1) 2年間慢性毒性及び発がん性試験(ラット)

ラット(SD系、F<sub>1a</sub>離乳ラット<sup>20)</sup>、雌雄各54~56匹/群)にネオマイシン硫酸塩を混餌投与(6.25、12.5又は25 mg/kg 体重/日)し、慢性毒性及び発がん性試験が実施された。

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

投与開始84週間後までの全体的な生存率は、雄84%及び雌92%であった。

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

雌の体重は、投与開始3週間後まで用量依存的に増加した。

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

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

JECFAは、25 mg/kg 体重/日投与群で聴覚障害がみられたことから、本試験におけるNOELを12.5 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性はみられないと判断した。

EMEAも、25 mg/kg 体重/日投与群で聴覚障害がみられたことから、本試験におけるNOELを12.5 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性はみられないと判断した。

また、聴覚及び前庭機能への影響を評価するため、ラット(離乳ラット<sup>21)</sup>、雌雄各6匹)にネオマイシン硫酸塩を皮下投与(100 mg/kg 体重/日)し、追加試験が実施され

<sup>18)</sup> 非経口投与試験であること及び一用量の試験であることから、参考資料とした。

<sup>19)</sup> 1 U = 3.3 µg(力価)で換算した。

<sup>20)</sup> 3世代生殖毒性試験[II. 7. (1)]において、同一用量でネオマイシン硫酸塩を11週間混餌投与したF<sub>0</sub>世代を交配させ得られた児動物(F<sub>1a</sub>)。

<sup>21)</sup> 3世代生殖毒性試験[II. 7. (1)]における対照群の児動物。

た（投与期間不明）。聴覚及び前庭機能検査を試験終了まで毎週実施したところ、14 週間後に全例で難聴が確認された。（参照 9、17、31）

食品安全委員会は、JECFA の本試験における NOEL の判断を支持し、本試験における NOAEL を 12.5 mg/kg 体重/日と判断した。また、発がん性はみられなかった。

## （2）1 年間慢性毒性試験（ネコ）＜参考資料<sup>22</sup>＞

ネコ（品種不明、雌雄各 8 匹/群）にネオマイシン硫酸塩を経口投与（6.25、12.5 又は 25 mg/kg 体重/日（実投与量<sup>23</sup>：4.5、9 又は 18 mg/kg 体重/日）、ゼラチンカプセル）し、1 年間慢性毒性試験が実施された。

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

試験期間中の死亡例（7 例）は、投与に起因するものではないと考えられた。

25 mg/kg 体重/日投与群の雄において、RBC 減少（投与開始 26 及び 52 週間後）、BUN の増加（投与開始 13、26 及び 52 週間後）、血中 K、Cl 及び ALP の減少並びに Chol の増加（試験終了時）がみられた。本投与群では、骨髄低形成（雄 3/6 例、雌 4/8 例）もみられた。BUN の増加がみられたが、腎臓に病理組織学的所見はみられなかった。

聴覚及び前庭機能の障害はみられなかった。

病理組織学的検査において、コルチ器の表面のサイトコクレオグラム（cytococholeogram）では、蝸牛の基底部の最下層にある外有毛細胞の消失がみられ、聴器毒性がみられた。25 mg/kg 体重/日投与群では重度の聴器毒性がみられ（3/4 例）、6.25 及び 12.5 mg/kg 体重/日投与群では軽度の有毛細胞の消失が、それぞれ 7/8 例及び 1/3 例みられた。

JECFA は、聴覚毒性に関する病理組織学的検査の手技に重大な欠陥があり、明確な用量相関性がみられなかったことから、本項目はネオマイシンの安全性評価に不適當であると考えた。（参照 17、31）

## 7. 生殖発生毒性試験

### （1）3 世代生殖毒性試験（ラット）

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

投与開始 11 週間後に F<sub>0</sub> ラットを交配させ、得られた F<sub>1a</sub> 児動物には引き続きネオマイシンを混餌投与し前述の 2 年間慢性毒性及び発がん性試験[II. 6. (1)]に用いた。F<sub>0</sub> ラットに 2 回目の交配をさせ、得られた F<sub>1b</sub> 児動物を用いて生殖毒性試験を行った（F<sub>3b</sub> まで）。

<sup>22</sup> 供試動物種が一般的に毒性試験の実験動物として使用される動物種でないことから、参考資料とした。

<sup>23</sup> 分析結果によって、実投与量は予定用量の 72%であった。

全世代を通じて、いずれの検査項目にも投与による影響はみられなかった。  
JECFA は、本試験における NOEL を 25 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 17)  
EMEA は、本試験では 25 mg/kg 体重/日の用量で繁殖能に影響はないと判断した。  
(参照 9)

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

## (2) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>24</sup>>

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

母動物及び胎児に対する毒性並びに催奇形性はみられなかった。

JECFA は、本試験において催奇形性はみられないと判断した。(参照 17)

EMEA は、催奇形性はみられないが、本試験の設計は評価当時に求められていた要件を満たすものではなく、本試験における NOEL を得られないと判断した。(参照 9)

## 8. その他の毒性試験

### (1) 刺激性試験 (モルモット)

モルモット (系統及び性別不明、3~4 匹/群) にネオマイシン硫酸塩を単回胸腔内投与 (0~100 mg/mL 溶液、1 mL) した。投与後 24 時間の観察では、有意な刺激性はみられなかった。(参照 17)

### (2) 交差感作性試験 (モルモット)

ネオマイシン感受性モルモット (系統及び性別不明、9 匹) を用いてパッチテストを行い、カナマイシン、ストレプトマイシン、ジヒドロストレプトマイシン及びバシトリン (bacitracin) に対する交差感作性が調べられた。カナマイシン (1/9 例) 及びストレプトマイシン (8/9 例) で陽性結果が得られた。(参照 17)

### (3) 腎毒性に関する試験 (マウス)

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

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

腎臓の病理組織学的検査において、病変部の評価指標に基づき腎毒性の重症度を判

---

<sup>24</sup> 投与期間中に用量が変動しており、通常の発生毒性試験と異なる試験設計であることから、参考資料とした。

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

#### (4) 腎毒性に関する試験 (モルモット)

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

病理組織学的検査において、全投与群で変性及び壊死を伴う亜急性から慢性の巣状間質性腎炎 (focal interstitial nephritis) がみられ、重症度に用量相関性がみられた。(参照 17)

#### (5) 腎毒性に関する試験 (イヌ)

##### ① 6 週間経口投与試験

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

##### ② 反復筋肉内投与試験

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

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

48 mg/kg 体重/日投与群の腎傷害の程度は中等度であった。

24 mg/kg 体重/日投与群は、投与開始 1 か月後に検査された。この群において腎障害は軽度で、尿細管上皮細胞の顆粒変性と上皮の剥離がみられる程度であった。

(参照 17)

##### ③ 反復皮下及び経口投与試験

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

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

100 mg/kg 体重/日の用量で経口投与 (5、10 又は 15 回) した場合は、腎機能に変化はみられなかった。(参照 14)

#### ④ 筋肉内及び静脈内投与試験

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

筋肉内投与による 30 mg/kg 体重投与群では僅かな腎機能の低下がみられたが、静脈内投与による 60 mg/kg 体重以上投与群では GFR 及び RPF が正常値に比べ約 10%以上減少した。（参照 14）

#### ⑤ 88 日間投与試験

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

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

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

### （6）聴器毒性に関する試験（モルモット）

#### ① 90 日間経口投与試験

モルモット（系統不明、雌雄各 50 匹/群）にネオマイシン B 硫酸塩を 90 日間経口投与（0、1、5 又は 10 mg/kg 体重/日）し、ネオマイシンの聴器毒性が調べられた。陽性対照群（雌雄各 20 匹/群）には、ネオマイシン B 硫酸塩<sup>25</sup>を反復皮下投与（10 又は 100 mg/kg 体重/日、それぞれ 90 又は 34 日間）した。一般状態の観察、体重測定、聴覚機能検査（プライエル耳介反射）、剖検及び病理組織学的検査（コルチ器の有毛細胞の損失を調べるため蝸牛を含む）が実施された。

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

JECFA は、本試験における経口投与による聴器毒性に対する NOEL をネオマイシン B 硫酸塩として 10 mg/kg 体重/日（ネオマイシンとして 6 mg/kg 体重/日）と判断した。（参照 17）

EMEA も、本試験における NOEL をネオマイシン硫酸塩として 10 mg/kg 体重/日（ネオマイシンとして 6 mg/kg 体重/日）と判断した。（参照 9、17）

食品安全委員会は、経口投与の全投与群に聴器毒性がみられなかったことから、本試験における聴器毒性に対する NOAEL をネオマイシン B 硫酸塩として 10

<sup>25</sup> 参照 17 には陽性対照群に投与した物質は明記されていないが、経口投与群と同一の物質を投与していると考えられることから、ネオマイシン B 硫酸塩と推察した。

mg/kg 体重/日（ネオマイシンとして 6 mg/kg 体重/日）と判断した。

## ② 30～60 週間筋肉内投与試験

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

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

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

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

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

## ③ 中耳腔投与試験

モルモット（系統及び性別不明、18 匹（6 匹は片方又は両方の鼓膜を投与前に穿孔された））の中耳にネオマイシンを投与（3 mg/kg 体重）し、聴力検査を行ったところ、聴覚への影響はみられなかった。（参照 17）

## (7) 聴器毒性に関する試験（ネコ）

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

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

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

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

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

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

### (9) 聴器毒性、腎毒性と腎臓残留に関する試験 (牛)

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

投与後の毒性発現日数及び腎臓中ネオマイシン濃度を表 29 に示した。毒性の発現は投与開始 5 日後にみられた。牛の腎毒性及び聴覚消失は、最大用量以下でも発現し、また腎臓中ネオマイシン濃度が 500 ng/g 未満においても発現した。(参照 3、5)

表 29 牛におけるネオマイシン反復筋肉内投与後の毒性発現日数及び腎臓中ネオマイシン濃度 (ng/g)

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

a : 腎臓を採取するまでの最終投与後日数

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

## 9. ヒトにおける知見

### (1) 腎毒性に関する知見

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

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

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



## (2) 聴器毒性に関する知見

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

高用量（総投与量 18～633 g）のネオマイシンを経口投与（投与期間不明）された患者に、内耳の病理組織学的変化を伴う難聴が報告された。（参照 17）

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

ネオマイシン溶液を 2 か月間結腸及び直腸灌注した女性患者（75 歳）に重度の難聴が発症した。投与初期は 5%溶液が用いられ、その後の大部分の期間は 1%溶液に減量された。ネオマイシンの総投与量は 900 g 超と推定された。この患者は投与前から聴覚障害があったが、補聴器は必要としていなかった。（参照 17）

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

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

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

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

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

アミノグリコシドは、前庭上皮及びコルチ器の感覚有毛細胞を損傷し、平衡感覚の喪失及び不可逆的な聴覚消失を含む聴覚機能障害を引き起こす。感覚細胞は再生せず、聴神経（第 8 脳神経）の退行性変性が生じる。神経細胞は、有毛細胞が欠落している場合のみ影響を受ける。アミノグリコシドによって誘発された蝸牛毒性は、ヒトにお

ける後天的難聴の最も一般的な原因の1つであるが、新生児及び小児では成人に比べ一般的ではない。(参照3)

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

ネオマイシンは、聴覚毒性(蝸牛毒性)の方が一般的であるが、前庭毒性も引き起こす。重篤な前庭毒性の症状は、吐き気、嘔吐、めまい、眼振及び歩行困難である。(参照3)

### (3) 聴器毒性とミトコンドリア DNA の変異に関する知見

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

ミトコンドリア DNA 上の 12S rRNA 遺伝子の 1555 位のアデニンがグアニンに変わる点突然変異 (A1555G 変異) の存在と難聴の発症との間に因果関係があることが一連の報告で示された。

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

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

A1555G 変異を有するヒトはアミノグリコシド誘発性の聴器毒性に感受性が高く、アミノグリコシド投与による治療を受けた後に難聴になる可能性があることを確認した。ヒトを対象とした研究報告書にアミノグリコシドの投与量及び投与経路は記載

されていないため、A1555G 変異を有するヒトへのアミノグリコシド投与後における聴器毒性のリスクの増大に関する用量-反応相関は確立されなかった。

A1555G 変異を有するヒトにおけるネオマイシン又は他のアミノグリコシドの聴器毒性に対して、NOEL を設定するための定量的なデータは入手できなかった。(参照 3、6)

#### (4) 過敏症に関する知見

ネオマイシンが残留した食品の経口摂取やそれらへの接触によるアレルギー反応や過敏症の報告は確認されていない。

なお、以下に、ネオマイシンの局所適用等による過敏症に関する報告を示した。

ネオマイシンを局所適用した際、6~8%の患者に過敏性反応、主に発疹が生じる。(参照 32)

1987 年から 1995 年の 9 年間に日本国内の一施設を受診した皮膚疾患患者 (66,165 名) のうち 3903 例に、接触皮膚炎又は蕁麻疹を疑ってパッチテストを実施した。3903 例のうち点眼剤による接触皮膚炎の疑いのために実施した例数は 141 例であった。

141 例のうち 49 例 (34.8%) が陽性であり、そのうち原因成分を特定できたのは 36 例であった。原因物質としては、ネオマイシン硫酸塩が 14 例<sup>26</sup>と最も多く、次にフマル酸ケトチフェンであった。(参照 33)

1992 年の報告では、術後の創傷治療のために抗生物質を局所適用された患者 215 名に対して、切開部位の皮膚炎を調査した。215 名のうち 94 名にネオマイシン、バシトラシン及びポリミキシン B の配合剤が投与された。

215 名のうち 9 名にアレルギー性接触皮膚炎による発疹がみられ、そのうち 6 名は局所適用した抗生物質を過去に投与された経験があった。発疹がみられた患者 9 名のうち 8 名にネオマイシン、バシトラシン及びポリミキシン B の配合剤を、1 名にバシトラシンのみを投与していた。

発疹がみられた患者 9 名のうち 7 名をパッチテストで検査したところ、5 名が陽性であった。これら 5 名全員が配合剤及びネオマイシンに対して陽性であり、また配合剤を投与されていた。ネオマイシンを含有する配合剤を投与された患者 94 名のうち 5 名 (5.3%) がネオマイシンによるアレルギー性接触皮膚炎を生じた。(参照 34)

2010 年に、大規模かつ多施設で実施された調査報告をもとに、米国及びヨーロッパで日常的に検査されているネオマイシン硫酸塩を含む接触性アレルゲン 13 物質に対する感作頻度の違いに関して、報告された。米国については 7 グループの調査 (1996~2006 年実施)、ヨーロッパについては 9 グループの調査 (1996~2006 年実施) を用いた。

---

<sup>26</sup> 2 種類の薬物に感作された例を含む。

米国及びヨーロッパにおけるネオマイシン硫酸塩に対する感作頻度を表 30 に示した。

調査した物質のうち 10 物質の感作頻度がヨーロッパより米国で高かったが、各物質ごとの米国の感作頻度のヨーロッパに対する比率は、特にネオマイシン硫酸塩において高かった。この根拠として、米国ではネオマイシンの局所適用が広く使用されているためと考えられた。(参照 35)

表 30 米国及びヨーロッパにおけるネオマイシンに関する感作頻度 (%)

地域	感作頻度		
	全グループの平均	各グループ	
		範囲	中央値
米国 <sup>a</sup>	11.4	10.0～13.1	11.5
ヨーロッパ <sup>b</sup>	2.6	1.2～5.4	2.3

a : 7 グループの調査

b : 9 グループの調査

ネオマイシンの経口投与による全身性接触性皮膚炎の症例が、ネオマイシン経皮感作が成立している患者で報告されている。(参照 36)

抗菌外用薬の中でアミノグリコシド系抗菌薬は比較的皮膚感作原性が高い。中でもネオマイシンは高率でアレルギー性接触皮膚炎を起こすことから、ジャパニーズスタンダードアレルゲン<sup>27</sup>の 1 種に選定されており、2013-14 年の日本での調査では、4,238 例中、硫酸ネオマイシンは 7.7%の陽性率であった。(参照 37)

アミノグリコシド系抗菌薬は基本骨格構造が似ており、交差反応を起こしやすく、ネオマイシンはアミノグリコシド系抗菌剤に対し過敏症のある患者には禁忌となっている。(参照 38) ネオマイシンは基本構造に 2-デオキシストレプトタミン (DOS) を有し、DOS 含有アミノグリコシド系抗菌剤間での交差反応性は 50%以上であるが、DOS 非含有であるストレプトマイシンとの交差感受性は 1～5% と低い。(参照 39)

ネオマイシンに対して感受性を有する多数の患者に 21 種類の抗生物質のパッチテストを実施したところ、バシトラシン (80%)、フラミセチン (91%)、パロモマイシン (99%) 及びカナマイシン (61%) に交差反応性を示した。

ネオマイシンとストレプトマイシン間で交差反応が成立するとの報告があるが、一方で、ネオマイシン感作症例でストレプトマイシン陽性例があるものの、ストレプトマイシン感作症例でのネオマイシン陽性例はないとの報告もある。(参照 17、40)

<sup>27</sup> 日本人でアレルギー性接触皮膚炎の陽性率が高い原因物質のこと。日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会により選定されている。

ネオマイシン貼布試験の陽性 51 例において、他の薬剤との交差感作性を調べたところ、カナマイシン (35 例)、ゲンタマイシン (14 例)、ストレプトマイシン (8 例)、ジヒドロストレプトマイシン (6 例)、バシトラシン (5 例) でそれぞれ陽性例が認められたとの報告がある。ただし、ストレプトマイシン 8 例、ジヒドロストレプトマイシン 6 例の陽性例のうち 3 例は過去にこれらの薬剤に感作されていたため、ネオマイシンとこれらの薬剤間での交差反応性については更なる検討が必要としている。(参照 41)

#### (5) 吸収不良症候群に関する知見

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

ネオマイシンの 6~8 日間経口投与 (4~6 g/日) の期間中、カロテンの補給 (10,000 units/日) を行ったにもかかわらず、患者 (6/8 例) の血漿中カロテン濃度が減少した。また、尿中の d-キシロース排泄も減少した (3/4 例)。患者 (1 例) の糞便中脂肪排泄は、投与期間中に 2 倍になった。(参照 17)

患者 (11 名) にネオマイシン硫酸塩を 4 日間経口投与、空腸内投与又は回腸内投与 (12 g/日) し、尿及び糞便の脂肪、Ca、Na、K 及び窒素濃度を調べた。経口投与後には脂肪便がみられ、ネオマイシンをより遠位に投与した場合は、糞便の脂肪が徐々に減少した。尿中 Ca、Na 及び K 濃度は、経口投与後に最も低かった。糞便中 Na、K 及び窒素濃度は経口投与ではあまり影響を受けなかったが、糞便中 Ca 濃度は空腸投与後に最も高かった。脂肪便は、胆汁酸塩、炭酸水素ナトリウム又は膵臓酵素の投与では解消されなかった。(参照 17)

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

#### (6) 微生物学的影響に関する知見

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

ネオマイシン投与後の臨床所見は、時折の吐き気及び嘔吐のみであった。

1 日 4 回 1.5 g 投与 (30 mg/kg 体重/日) された患者の糞便検体では、大部分の好気

性菌（大腸菌、*A. aerogenes*、*S. faecalis*、*Proteus* 及び *Pseudomonas*）が投与開始 1～4 日後までに消失したが、嫌気性菌（*Bacteroides* 及び *Clostridium*）は生残した。*Mycrococcus pyogenes* の耐性株はみられなかった。同様の結果が、1 日 3 回 2 g 投与の患者でみられた。投与初日に 1 時間ごとに 1 g を 4 回、その後 1 日 4 回 1.5 g 投与した患者では、好気性菌は投与開始 2～3 日後までに腸管から消失したが、嫌気性菌（*Bacteroides* 及び *Clostridium*）は生残していた。（参照 17）

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

健常なヒト（成人、7 名）にネオマイシンを 5 日間経口投与（1 g/回、3 回/日（50 mg/kg 体重/日相当））した。新鮮な糞便を投与前、投与中及び投与後に採取し、通性及び偏性嫌気性菌数を測定した。ネオマイシン投与は *Bacteroides* 及び *Clostridium* の菌数に影響を及ぼさなかった。大腸菌数は、2 例で顕著に減少した。（参照 3、17）

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

## （7）生殖機能に対する影響

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

## 10. 一般薬理試験

イヌ、ネコ及びサルにネオマイシンを静脈内投与すると、全ての動物で血圧低下及び徐脈が起こった。サルでは、心筋収縮力（左心室収縮力）、心筋収縮最大値（左心室収縮最大値）、心臓血液拍出量、心拍数、心収縮期血圧及び心拡張期血圧が用量依存的に減少した。これらの変化は、投与 2～5 分後にみられ、30～60 分以内に回復した。これらの心臓脈管系に対する抑制作用は塩化カルシウムの静脈内注射により消失した。（参照 13）

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

た。(参照 13)

モルモットの摘出回腸の蠕動は、ネオマイシン 1~20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>28</sup>によって抑制されたが、アセチルコリン 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>42</sup>及び塩化カルシウム 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>42</sup>によって回復した。また、摘出回腸の電気刺激による収縮もネオマイシンによって抑制されたが、塩化カリウムによって回復した。

ラットの摘出子宮の自発運動が、ネオマイシンによって用量依存的に抑制されたが、塩化カリウムの添加で収縮張力及び運動量が回復した。

アトロピンを添加したタイロド液中のウサギの摘出子宮について、アドレナリンによる収縮がネオマイシンによって阻害され、アセチルコリン又は塩化バリウムによる収縮もネオマイシンの投与により用量依存性に弛緩した。(参照 13、42)

モルモットの腸の輪状及び縦走平滑筋細胞を用いて、細胞長の測定によってコレシストキニン 8<sup>29</sup>誘発性の収縮に対するネオマイシンの影響を調べた。ネオマイシンは、輪状平滑筋細胞の初期収縮を阻害したが、持続性収縮には影響しなかった。また、縦走平滑筋細胞の収縮にも影響しなかった。

また、ウサギの腸の輪状平滑筋細胞を用いて、上皮成長因子<sup>30</sup>又はニューロメジン C<sup>31</sup>誘発性収縮に対するネオマイシンの影響を調べた。ネオマイシンは、初期収縮を阻害したが、持続性収縮には影響しなかった。縦走平滑筋細胞でも同様の結果であった。(参照 43)

アミノグリコシドは神経筋遮断作用を有しており、この作用はネオマイシン、カナマイシン、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシンの順に強い。

アミノグリコシドは、アセチルコリンの接合部前の遊離を阻害し、その後のシナプスの伝達物質に対する感受性も低下させる。この作用は、Ca<sup>2+</sup>によって克服できることから、この毒性に対する治療法としてカルシウム塩類の静脈内投与が用いられる。(参照 32)

## 1 1. 微生物学的影響に関する試験

### (1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

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

---

<sup>28</sup> 液槽中濃度

<sup>29</sup> 消化管粘膜から分泌されるペプチドホルモンの一種

<sup>30</sup> 上皮細胞の増殖を促進するポリペプチド

<sup>31</sup> 神経ペプチドの一種

結果を表 31 に示した。(参照 44、45) 調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Escherichia coli* の 4 µg/mL であった。本調査の結果から、微生物学的 ADI の算出に用いる MIC<sub>calc</sub><sup>32</sup> は 9.83 µg/mL (0.00983 mg/mL) と算出された。

表 31 ネオマイシンのヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC

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

## (2) ヒト臨床分離菌に対する MIC

ヒト臨床分離菌に対するネオマイシンの MIC が調べられた。  
結果を表 32 に示した。(参照 17)

<sup>32</sup> 薬剤がその菌に対して活性を有する最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值



表 32 ネオマイシンのヒト臨床分離菌に対する MIC

菌名	株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) 平均値又は範囲
<i>Escherichia coli</i>	10	0.25~12.5
<i>E. coli</i>	2	16
<i>E. coli</i>	3	1~32
<i>Enterococcus</i> spp.	5	3.2~15
<i>Sphaerophorus necrophorus</i>	7	200~1,600
<i>Bacteroides fragilis</i>	55	1,600~>25,600
<i>B. melaninogenicus</i>	20	<100~400
<i>B. oralis</i>	16	<100~400
<i>Fusobacterium</i> spp.	22	100~3,200
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	11	12.5~400
<i>B. bifidum</i>	5	400~1,600
<i>B. longum</i>	11	200~1,600
<i>B. spp.</i>	6	200~1,600
<i>Clostridium novyi</i> Type A	16	32~512
<i>C. novyi</i> Type B	7	64~512
<i>C. bifermentans</i>	9	64~512
<i>C. sordellii</i>	6	64~512
<i>C. sporogenes</i>	18	32~512
<i>Propionicum agnes</i>	38	6.25~25

### (3) 主要な腸内細菌に対する MIC

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

結果を表 33 に示した。消化管内の嫌気性菌は、ネオマイシン非感受性であった。標準又は高濃度接種菌液で測定した場合の最も低い MIC<sub>50</sub> は、それぞれ *Eubacterium* spp. の 8  $\mu\text{g/mL}$  及び *Lactobacillus* spp. の 64  $\mu\text{g/mL}$  であった。ネオマイシンの *Escherichia coli* に対する抗菌活性は、接種菌液濃度の増加又は酸素供給量の減少によって低下した。高濃度接種菌液を用いた好気性条件下の *Escherichia coli* に対する MIC<sub>50</sub> は 64  $\mu\text{g/mL}$  であり、嫌気性条件下の MIC<sub>50</sub> は >128  $\mu\text{g/mL}$  であった。高濃度接種菌液を用いた場合、*Lactobacillus* spp. が最も高い感受性を示したため、微生物学的 ADI の算出で用いる MIC<sub>50</sub> は 64  $\mu\text{g/mL}$  とされた。(参照 3、9、17)

表 33 ネオマイシンの主要な腸内細菌に対する MIC<sub>50</sub><sup>a</sup>

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

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

b : Wilkins-Chalgren-glucose 培地を用いた。

c : 1×10<sup>8</sup> 個/mL

d : 1×10<sup>10</sup> 個/mL

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

#### (4) 糞便結合試験

##### ① *in vitro* 試験

##### a. イヌの糞

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

##### b. ヒトの糞便

健常なヒト (9 名) の糞便試料にネオマイシンを様々な濃度で添加し、糞便結合率を評価した。糞便結合率は、上述の試験と同様に、希釈した糞便懸濁液に添加したネオマイシン量と、添加混合後の懸濁液をインキュベートして遠心分離して得られた上清に含まれる量から算出した。500 μg/mL までの濃度では、添加量の 83~98%が糞便に結合していた。ネオマイシンの結合量は糞便の希釈試料に添加するネオマイシン量に依存していた。(参照 3、17)

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

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

## ② *in vivo* 試験

### a. ヒト及びイヌ

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

### b. ヒト細菌叢定着マウス

ヒト腸内細菌叢定着（HFA）マウス<sup>33</sup>（3～5 匹/群）にネオマイシンを飲水投与（1、2、3 又は 4 g/L）し、糞便を投与開始 0、1、3、5、7、14、21、28 及び 35 日後に採取して、微生物学的影響を調べた。対照群は、ネオマイシンを非投与とした。

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

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

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

EMEA は、本試験における NOEL を 125 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 3、9、17）

食品安全委員会は、2g/L 投与群に細菌数の変動がみられたことから、本試験における NOEL を 125 mg/kg 体重/日と判断した。

---

<sup>33</sup> ヒト糞便菌叢を移植した無菌マウス

### Ⅲ. 国際機関等における評価

#### 1. JECFA における評価

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

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

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

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

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

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

a: ヒト腸内細菌叢に影響がない濃度 (µg/mL)。高濃度接種菌液の使用時で最も高い感受性を示した菌種の MIC<sub>50</sub> の 64 µg/mL。補正は不要と考えられた。

b: 1 日当たりの糞便量 (g)

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

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

e: ヒト体重 (kg)

1996 年の第 47 回会議では、ネオマイシンの遺伝毒性に関する新しいデータを評価し、ネオマイシンには遺伝毒性がないと結論し、モルモットの 90 日間経口投与試験における聴器毒性に関する NOEL 6 mg/kg/体重/日に安全係数 100 を適用して、ADI を 60 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 28)

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

A1555G 変異をもつヒトの亜集団における潜在的なネオマイシン感受性又はネオマイシンの微生物学的特性に関する懸念は、前回の評価時の ADI (60 µg/kg 体重/日) で説明されるとして、ADI を変更する必要はないと結論した。(参照 3、6)

#### 2. EMEA における評価

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

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

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

a : 最も高い感受性を示した細菌の MIC<sub>50</sub> (µg/mL)

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

c : 最も感受性が高い菌種である *Lactobacillus* の MIC<sub>50</sub> であることから、係数として「1」

d : 1 日当たりの糞便量 (mL)

e : 微生物が利用可能な経口用量の分画

f : ヒト体重 (kg)

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

### 3. 豪州政府における評価

1996 年の JECFA の評価に従い、モルモットを用いたネオマイシンの 90 日間経口投与試験における聴器毒性の NOEL 6 mg/kg 体重/日に基づき、ADI を 0.06 mg/kg 体重/日としている。(参照 10、46)

#### IV. 食品健康影響評価

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

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

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

慢性毒性及び発がん性試験においてみられた主な影響は、聴覚障害であった。発がん性はみられなかった。参考資料であるが亜急性毒性試験等において、腎傷害等がみられた。

生殖発生毒性試験において、繁殖能に影響はみられなかった。参考資料であるがラットを用いた発生毒性試験において催奇形性はみられなかった。

##### 1. 毒性学的 ADI について

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

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

##### 2. 微生物学的 ADI について

平成 25 及び 26 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」の結果から得られた MIC<sub>calc</sub> に 0.00983 mg/mL を用いて、VICH の算出式により微生物学的 ADI を 0.036 mg/kg 体重/日と算出した。

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

a : MIC<sub>calc</sub> 薬剤がその菌に対して活性を有する最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值 (mg/mL)

b : 結腸内容物の量 (g/日)

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

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

d：ヒトの体重（kg）

### 3. ADIの設定について

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

以上から、ネオマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えた。

ADI 0.036 mg/kg 体重/日

ばく露量については、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 34 JECFA、EMEA 及び食品安全委員会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)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EMEA	食品安全委員会
マウス	ヒト腸内細菌叢移植	1、2、3、4 g/L	1g/L (125 mg/kg 体重/日) 2 以上：腸内細菌数の変化	1g/L (125 mg/kg 体重/日)	1g/L (125 mg/kg 体重/日) 2 以上：腸内細菌数の変化
ラット	2 年間慢性毒性及び発がん性	0、6.25、12.5、25 (ネオマイシン硫酸塩として)	12.5 聴覚障害 発がん性なし	12.5 聴覚障害 発がん性なし	12.5 聴覚障害 発がん性なし
	3 世代生殖毒性	0、6.25、12.5、25 (ネオマイシン硫酸塩として)	25 投与による影響なし	25 繁殖能に影響なし	25 投与による影響なし
	発生毒性試験	0、62.5、125、250 (ネオマイシン硫酸塩として):妊娠 16~20 日 0、6.25、12.5、25(ネオマイシン硫酸塩として):妊娠 16~20 日を除いた期間	— 催奇形性なし	— 催奇形性なし	—
モルモット	90 日間経口投与(聴器毒性)	0、1、5、10(ネオマイシンB硫酸塩として)	10 (最高用量、ネオマイシンとして6) 投与による影響なし	10 (最高用量、ネオマイシンとして6) 投与による影響なし	10 (最高用量、ネオマイシンとして6) 投与による影響なし
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.060 NOEL : 6 安全係数 : 100	0.060 NOEL : 6 安全係数 : 100	0.06 NOAEL : 6 安全係数 : 100
毒性学的 ADI 設定根拠			モルモットを用いた 90 日間経口投与聴器毒性試験	モルモットを用いた 90 日間経口投与聴器毒性試験	モルモットを用いた 90 日間経口投与聴器毒性試験
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.160	0.160	0.036
微生物学的 ADI 設定根拠			高濃度接種菌液を用いた条件下で最も高い感受性を示した腸内細菌に対する MIC <sub>50</sub> : 64 µg/mL	最も感受性が高かった腸内細菌叢関連株 <i>Lactobacillus</i> の MIC <sub>50</sub> : 64 µg/mL	ヒト腸内細菌叢分離菌の MIC <sub>50</sub> から得られた MIC <sub>calc</sub> : 9.83 µg/mL
ADI (mg/kg 体重/日)			0.06	0.06	0.036

— : 無毒性量等の記載なし



〈別紙：検査値等略称〉

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

## 〈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 年厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 15<sup>th</sup> Edition
3. WHO: Neomycin. Food Additives Series 51. 2003
4. 廣川書店：第十六改正日本薬局方解説書 2011 年
5. FAO: Neomycin. Food and Nutrition paper 41/15. 2003
6. WHO: Neomycin. Evaluaton of certain veterinary drug residues in food. Technical Report Series 918. 2003
7. EMEA: Neomycin. Summary Report (1). 1995
8. EMEA: Neomycin. Summary Report (2). 2000
9. EMEA: Neomycin. Summary Report (3). 2002
10. APVMA: The reconsideration of registrations of products containing neomycin (oral, intramammary and injectable preparations) and their associated approved labels. Review scope. 2007
11. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ 動物医薬品等データベース：  
[http://www.nval.go.jp/asp/asp\\_dbDR\\_idx.asp](http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)
12. (独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
13. 厚生労働省：暫定基準見直し資料 I. 資料の概要（非公表）
14. 厚生労働省：暫定基準見直し資料 II. 配合剤たる製剤についての資料（非公表）
15. 武内志郎：Fradiomycin (Neomycin)に関する研究 第 2 報 経口投与に関する研究 第 1 編 生体内移行. J Antibiotics Ser. B. 1959; 12(3): 158-161
16. FAO: Neomycin. Food and Nutrition paper 41/7. 1995
17. WHO: Neomycin. Food Additives Series 34. 1995
18. Aschbacher PW and Feil VJ: Neomycin metabolim in calves. J Anim Sci 1994; 72: 683-689
19. 農林水産省：牛におけるフラジオマイシン製剤の飼料添加投与での使用基準対応残留試験報告書. 平成 14 年 5 月（非公表）
20. Shaikh B, Jackson J and Thaker NH: Neomycin residues in kidneys of orally dosed non-ruminating calves determined by high-performance liquid chromatographic and microbiological assay methods. J Vet Pharmacol Ther 1995; 18: 150-152
21. 厚生労働省：暫定基準見直し資料 添付資料（非公表）
22. FAO: Neomycin. Food and Nutrition paper 41/12. 1999
23. WHO: Neomycin. Evaluaton of certain veterinary drug residues in food. Technical Report Series 893. 2000
24. EMA: Neomycin (including framycetin) (All food producing species). European public MRL assessment report (EPMAR). 2013
25. Reybroeck W: Milk residues of lincomycin and neomycin after a 5-fold administration of Lincocin intramammaire to lactating cows: their technological

- significance. EuroResidue IV 2000; 903-908
26. 農林水産省：豚におけるフラジオマイシン製剤の飼料添加投与での使用基準対応残留試験報告書. 平成 14 年 5 月 (非公表)
  27. 農林水産省：鶏におけるフラジオマイシン製剤の飼料添加投与での使用基準対応残留試験報告書. 平成 14 年 5 月 (非公表)
  28. WHO: Neomycin. Food Additives Series 38. 1996
  29. Jaju M, Jaju M and Ahuja YR: Cytogenetic effect of neomycin on human lymphocytes in vitro. Indian J Exp Biol 1986; 24: 595-598
  30. 武内志郎：Fradiomycin (Neomycin)に関する研究 第 2 報 経口投与に関する研究 第 2 編 連続経口投与の影響. J Antibiotics. Ser. B. 1959; 12(3): 162-169
  31. WHO: Neomycin. Evaluaton of certain veterinary drug residues in food. Technical Report Series 855. 1995
  32. グッドマン・ギルマン薬理書 薬物治療の基礎と臨床 第 12 版 廣川書店
  33. 青木順子：点眼剤によるアレルギー性接触皮膚炎. 日医大誌 1997; 64(3): 232-237
  34. Gette MT, Marks JG Jr and Maloney ME: Frequency of postoperative allergic contact dermatitis to topical antibiotics. Arch Dermatol 1992; 128(3) 365-367
  35. de Groot AC and Maibach HI: Frequency of sensitization to common allergens: comparison between Europe and the USA. Contact Dermatitis 2010; 62(6): 325-329
  36. Menne T and Weismann K: Hematogenous contact eczema following oral administration of neomycin. Hautarzt 1984; 35(6): 319-320
  37. 鈴木加余子、松永佳世子、矢上晶子、足立厚子、池澤優子、伊藤明子ら：ジャパニーズスタンダードアレルギー (2008) 2013 年度・2014 年度. Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology 2017; 11(3): 234-247
  38. テイカ製薬株式会社：ソフラチュール貼付剤 添付文書
  39. Sánchez-Borges M, Thong B, Blanca M, Ensina LF, González-Díaz S, Greenberger PA et al.: Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. World Allergy Organ J 2013; 6:18
  40. Sidi E, Hincky M and Longueville R: Cross-sensitization between neomycin and streptomycin. J Invest Dermatol 1958; 30:225-231
  41. 服部怜美：ネオマイシンによる接触皮膚炎とその交叉感作性について. 日医大誌 1972; 39(1): 23-35
  42. Džoljić M and Atanacković D: Effect of neomycin on smooth muscle. Arch Int Pharmacodyn Ther 1966; 162(2): 493-496
  43. Murthy KS, Grider JR, Kuemmerle JF and Makhlof GM: Sustained muscle contraction induced by agonists, growth factors, and Ca<sup>2+</sup> mediated by distinct PKC isozymes. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000; 279: G201-G210
  44. 食品安全委員会：平成 25 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」
  45. 食品安全委員会：平成 26 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的

影響についての調査」

46. 豪州政府：ADI List, Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals. 2016